

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Neuroanatomische Abteilung
(Direktor: Prof. Dr. R. Hassler) in Frankfurt a. M. und dem
Laboratorium für Hirnstromuntersuchungen (Leiter: Prof. Dr. W. Götze)
der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend (Direktor: Prof. Dr. A. Stender)

UNTERSCHIEDLICHE ERREGUNGS- UND HEMMUNGSPHÄNOMENE
AN NERVENZELLEN DER MOTORISCHEN HIRNRINDE DER KATZE
UND IHRE BEZIEHUNGEN ZUM ELEKTROENCEPHALGRAMM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1967

vorgelegt von

Manfred R. Klee

aus Giesensdorf Kreis Beeskow

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Neuroanatomische
Abteilung (Direktor: Prof.Dr. R. Hassler) in Frankfurt a.M. und
dem Laboratorium für Hirnstromuntersuchungen (Leiter: Prof.Dr.
W. Götze) der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik der Freien
Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend (Direktor:
Prof.Dr. A. Stender)

Unterschiedliche Erregungs- und Hemmungsphänomene
an Nervenzellen der motorischen Hirnrinde der Kat-
ze und ihre Beziehungen zum Elektroencephalogramm

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred R. Klee
aus Giesensdorf Kreis Beeskow

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt

Referent: Professor Dr. med. Wolfgang Götze

Korreferenten: Professor Dr. med. Karl Julius Ullrich
Professor Dr. med. A.E. Kornmüller



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am:

9. MRZ. 1967

Inhaltsübersicht

A. <u>Einleitung und Fragestellung</u>	5
B. <u>Methodik und Material</u>	
I. Operation	10
II. Reiztechnik	11
III. Registrierung	12
IV. Auswertung	13
C. <u>Ergebnisse und Diskussion</u>	
I. <u>Erregungsvorgänge an Rindenneuronen</u>	
a) Das Aktionspotential	13
b) Nachpotentiale	15
c) Excitatorische postsynaptische Potentiale nach elektrischer Reizung verschiedener Afferenzen	21
II. <u>Hemmungsvorgänge an Rindenneuronen</u>	
a) Hyperpolarisierende Potentiale nach Thalamusreizungen	32
b) Zunahme des Membranpotentials nach frequenter Reizung der Formatio reticularis	34
c) Hyperpolarisierende Potentiale während der Str ychninvergiftung	36
d) Amplitudenänderungen hyperpolarisierender Potentiale während künstlicher Verstellung des Membranpotentials	43
III. <u>Die Beziehungen der postsynaptischen Potentiale zu synchronen ECG-Potentialen</u>	47
IV. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	
a) Erregung und Hemmung von Rindenneuronen	54
b) Beziehungen zwischen PSP und ECG-Potentialen	82
D. <u>Zusammenfassung</u>	86
E. <u>Literaturverzeichnis</u>	89



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung und Fragestellung

1929 beobachtete BERGER, dass bei Verwendung geeigneter Verstärker fortlaufend geringe Potentialschwankungen von etwa 100 μ Volt von der Schädeloberfläche des Menschen ableitbar sind. BERGER nannte diesen registrierbaren Vorgang der Hirntätigkeit das Elektrenkephalogramm (EEG). In Tierversuchen konnten u.a. KORNMÜLLER (1932) und ADRIAN und MATTHEWS (1934) diese Befunde bei Verwendung grossflächiger Elektroden zur Ableitung von der freigelegten Hirnrinde von Tieren bestätigen. Neben Potentialschwankungen, die in ihren Frequenzen den von BERGER beschriebenen α - und β -Wellen entsprachen, konnten durch Gabe von Krampfgiften, Narkosemitteln und durch Sauerstoffmangel auch pathologische Zustände der Hirntätigkeit beobachtet werden. Man war überzeugt, dass es sich bei den registrierten Potentialschwankungen des Elektrokorogramm (ECG) bzw. des EEG um den Ausdruck unterschiedlicher Aktivität in einem relativ grossen Kollektiv von Nervenzellen handeln würde. Die Aktionspotentiale der Einzelzellen sollten sich zu Makrowellen summieren, die Amplitude und Dauer der Makrowellen entspräche somit der Zahl der aktiven Neurone und der zeitlichen Verteilung ihrer Entladungen. Hierfür prägten ADRIAN und MATTHEWS (1934) die Begriffe Synchronisation und Desynchronisation. Steile kurzdauernde EEG-Wellen wären durch die synchrone Entladung einer grösseren Zahl von Nervenzellen zu erklären, während ein flaches hochfrequentes EEG durch einen Zustand der Desynchronisation erklärbar wäre, in dem eine engere zeitliche Koppelung zwischen den Entladungen der Einzelelemente gelöst wäre.

In den vergangenen 35 Jahren entwickelte sich die EEG-Untersuchung am Menschen zu einer klinischen Methode von grösster Bedeutung. Aber trotz einer bereits unübersehbaren Zahl von Untersuchungen, die die normalen und klinischen Besonderheiten des menschlichen EEG zum Objekt hatten, wie auch Versuche, experimentell am Menschen und Tier Einblicke in die EEG-Genese zu gewinnen, ist es nicht gelungen, eine abgeschlossene Theorie über die Entstehung des EEG und über die hieran beteiligten Strukturen und Potentialquellen zu formulieren und experimentell zu beweisen.

In tierexperimentellen Untersuchungen gelang es, besonders durch eine zunehmende Verkleinerung der Ableitelektroden bis zu Elektrodenspitzen unter 1 Mikron, nicht nur die Tätigkeit von grösseren oder jeweils kleineren Kollektiven von Nervenzellen zu registrieren, sondern auch Ableitungen von Einzelzellen aus ihrer unmittelbaren Umgebung (extrazellulär) oder nach Punktion der Zellmembran aus dem Inneren einer Zelle (intrazellulär) durchzuführen. Diese Untersuchungen führten sowohl zu den heute bestehenden Theorien über die Entstehung des EEG als auch zu Vorstellungen über die Vorgänge, die die Erregung und Hemmung von Nervenzellen bedingen und begleiten.

Bedeutsam für diese Entwicklung war es, als durch die Verwendung von Metallmikroelektroden RENSCHAW und Mitarbeiter (1938) erstmals die Entladungstätigkeit von einzelnen Nervenzellen in Ammonshorn untersuchen konnten. Die extrazellulär registrierten Aktionspotentiale zeigten, dass einfache seitliche Beziehungen zwischen den Entladungen von Einzelzellen und den gleichzeitig registrierten Makrowellen, dem EEG, nicht bestanden. Wenngleich auch in späteren Untersuchungen, besonders nach rhythmischer Reizung, teilweise die Zellentladungen bevorzugt in bestimmten Phasen der EEG-Wellen auftraten, so war doch die Vorstellung, das EEG sei

lediglich eine Summation der Zellentladungen, nicht mehr aufrecht zu erhalten.

Es wurden daher die älteren Vorstellungen über die EEG-Genese verworfen und durch neue Theorien ersetzt. Etwa gleichzeitig kamen ECCLES (1951) - als Analogie zum Verhalten der Motoneuren und ihrer Nachpotentiale - und BROOKHART, MORUZZI und SNIDER (1951), nach Untersuchungen am Kleinhirn zu der Annahme, nicht eine Summation der Zellentladungen, sondern vielmehr die der langsameren Veränderungen des Membranpotentials könnte zur EEG-Entstehung beitragen. Es handelt sich bei diesen Vorgängen um die nicht dem Alles-oder-Nichts-Gesetz unterliegenden graduierten erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentiale und die Nachpotentiale, die teilweise aus der Physiologie der Nervenfasern bekannt waren und durch die ersten Untersuchungen von ECCLES auch an der Zellmembran des Motoneuron beobachtet werden konnten.

BREMER (1949) hingegen postulierte inhärente Oszillationen des Soma-Dendriten-Potentials als die Quelle des EEG, BISHOP und CLARE (1955) langsame Erregungsschwankungen bevorzugt in den apikalen Dendriten, PURPURA (1959) an den Dendriten erzeugte erregende und hemmende postsynaptische Potentiale. JUNG (1958, 1963) vertrat die Ansicht, dass ferner verschiedene, teilweise entgegengesetzte Dipolgradienten zur Entstehung des EEG beitragen. CASPERS (1959) glaubte, dass es sich um die Modulation eines Gleichspannungspotentials der Hirnrinde handelt, und KORNMÜLLER postulierte 1950 die Beteiligung der Glia in Form von Aktionspotentialen der Satellitzellen an diesem Vorgang.

ALBE FESSARD und BUSER (1953) und PHILLIPS (1956) wandten die Methodik der Intrazellulären Ableitungen von LING und GERARD (1949) erstmals auf Zellen der Hirnrinde an und erhielten damit einen direkten Einblick in die Erregungsvor-

gänge an Rindenzellen. Sie wählten wegen ihrer besonderen Grösse von etwa 30 Mikron die Betzschen Pyramidenzellen in der motorischen Hirnrinde der Katze. Hierdurch wurde es möglich, durch gleichzeitige intrazelluläre Ableitung aus einer Rindenzelle und Ableitung des EEG durch eine dicht benachbarte Oberflächenelektrode die Beziehung zwischen beiden Vorgängen zu beobachten. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde diese Methodik benutzt. Allerdings muss die Mikroelektrode 1 bis 2 mm blind in die Hirnrinde vorgeschoben werden. Daher gestattet es dieses Verfahren nicht, den genauen Sitz der Mikroelektrode festzustellen. Vorstellungen über Unterschiede im elektrischen Verhalten von Axon, Soma oder Dendrit können sich nur auf Vermutungen stützen. Hinzu kommen wegen des komplexen histologischen Aufbaues der Hirnrinde besondere Schwierigkeiten in der Interpretation der anatomischen Verknüpfungen der afferenten Systeme. Zwar ist bekannt, dass jedes Rindenareal neben der sogenannten spezifischen thalamischen Afferenz auch unspezifische Afferenzen erhält, aber nur die ersteren sind durch die terminale Degeneration des thalamischen Projektionskerns nach Abtragung des betreffenden Hirnfeldes zu lokalisieren. In welcher Weise hingegen Fasern das sogenannte unspezifische System des Thalamus mit der Hirnrinde verbinden, ist noch nicht geklärt. Ebenso fehlen detaillierte Befunde über die Art der synaptischen Endigungen dieser afferenten Fasern. Es kann vermutet werden, dass die aus den thalamischen Projektionskernen aufsteigenden Axone bevorzugt an den Zellkörpern axo-somatische Endigungen bilden, die unspezifischen Afferenzen hingegen axo-dendritische.

Aus Verschiedenheiten im Potentialablauf der excitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSPs) und der inhibitorischen

postsynaptischen Potentiale (IPSPs) nach Reizung der verschiedenen Afferenzen ist es möglich, Rückschlüsse auf die synaptische Verknüpfung des Cortex zu ziehen. Die gleichzeitige Beobachtung des synchron ablaufenden ECG gestattet es, die Beziehung zwischen beiden Vorgängen zu untersuchen.

Es stellten sich folgende Fragen:

- 1) Welchen Ablauf zeigen die Aktionspotentiale und Nachpotentiale von Rindenzellen und wie unterscheiden sie sich von den Entladungsformen anderer erregbarer Elemente?
- 2) Zeigen sich Unterschiede zwischen den excitatorischen postsynaptischen Potentialen nach Reizung der spezifischen und der unspezifischen Thalamuskern und der *Formatio reticularis*?
- 3) Welche Arten von Hemmungen lassen sich an Rindenzellen beobachten und inwieweit zeigen sie Beziehungen zu den inhibitorischen postsynaptischen Potentialen der Motoneuren? Lassen sich auch bei den hemmenden Potentialen Unterschiede in der Synapsenlokalisation vermuten?
- 4) Bestehen Beziehungen zwischen den langsamen Veränderungen des Membranpotentials und den EEG-Potentialen?

B. Methodik und Material

I. Operation

Das ausgewertete Material stammt aus Versuchen an insgesamt 52 Katzen im Gewicht von 1600 - 2800 g. Sie wurden durch eine intraperitoneale Injektion von 30 mg/kg Nembutal narkotisiert. Bei Bedarf wurden während des Versuches kleinere Dosen (ca. 10 mg/kg) zur Aufrechterhaltung der Narkose zusätzlich injiziert. Es wurde eine Trachealkanüle und ein Femoraliskatheder eingeführt und die Umgebung der Gehörgänge durch 2%iges Xylocain ohne Adrenalinzusatz anaesthetisiert. Entsprechend den Koordinaten des Horsley-Clarke-Systems wurden die Tiere in einem Quadruple-Gerät der Fa. Stoelting fixiert. Dieses Gerät erlaubt die unabhängige Bewegung von 4 Elektrodenträgern für Reiz- und Ableitelektroden. Als Mikrotrieb für die Mikroelektrode diente ein Gerät der Fa. Hampel.

Nach Spaltung der Kopfschwarte und Lösung der Mm. temporales wurde auch die Nackenmuskulatur geteilt und die Membrana atlanto-occipitalis freipräpariert, durchtrennt und ein Liquorabfluss herbeigeführt.

Nach einer Trepanation der Kalotte wurden sowohl das Areal über den später einzuführenden Reizelektroden als auch der Bereich der senso-motorischen Rinde um den Sulcus cruciatus freigelegt. Anschliessend wurde die Dura oberhalb der Eintrittsstelle der Reizelektroden eröffnet und die Elektroden unter optischer Kontrolle eingeführt. Erst nach Beendigung aller Vorpräparation wurde zu Beginn der Ableitung die Dura über dem Sulcus cruciatus eröffnet und das Hirn mit körperwarmer Ringerlösung gespült.

II. Reiztechnik

Als Reizelektrode dienten mit Formadur-Lack isolierte 0,25 mm starke V_2A -Drähte; nur eine Spitze von 0,5 mm war von der Isolation befreit. Sie wurden jeweils in den Elektrodenträgern des Stoelting-Gerätes fixiert. Nach Angaben des Atlas von REINOSO-SUAREZ (1961) wurden folgende Kerngebiete angezielt:

Der hintere Teil des lateralen Ventralarknes des Thalamus (V.o.p. nach HASSLER, 1949),
der N. ventralis medialis thalami,
das Centre médian und die Formatio reticularis mesencephali in Höhe und ventro-medial vom N. ruber.

Als Reizgeräte dienten Geräte der Fa. Dr. Ing. Tönnies, gereizt wurde mit Rechteckreizen von 0,2 - 1,0 msec Dauer und variabler Frequenz. Zur gleichzeitigen Reizung durch die ableitende Mikroelektrode diente eine Brückenschaltung zur Kompensation des Reizartefaktes nach der Methode von KANDEL und Mitarb. (1961). Mit dieser Reizmethode wurden neben Rechteckreizen von 100 - 300 msec Dauer auch Dauerreize von 1 - 10 sec appliziert. Zur Kompensation des Spitzenpotentials der Mikroelektroden (5 - 30 mV) diente eine Gleichspannungsquelle. Die Reizung der Thalamuskern erfolgte mit Frequenzen zwischen 3 c/sec und 140 c/sec, die der Formatio reticularis mit 100 - 300 c/sec sowie mit Einzel- und Doppelreizen. Filtrierpapierblättchen von 2 x 2 mm Durchmesser mit 0,5 oder 1%iger Lösung von Strychninsulfat oder -nitrat getränkt wurden zur Untersuchung der Strychninwirkung direkt neben das Ableitungsareal auf die Hirnoberfläche gelegt.

III. Registrierung

Zur Membranpunktion dienten Pyrex-Glaskapillaren, die mit einem Horizontalpuller gezogen wurden. Der Spitzendurchmesser lag zwischen 0,3 und 1 μ , die im Brückenabgleich gemessenen Widerstände zwischen 5 und 80 MOhm. Die Kapillaren wurden nach der Methode von TASAKI und Mitarbeiter (1954) mit einer 1,5 oder 2 Mol-Lösung von Kaliumcitrat gefüllt. Sie wurden über einen chlorierten Silberdraht mit dem Eingang eines Kathodenfolgers verbunden, als indifferente Bezugsselektrode diente eine Silberschraube im Os nasale oder eine chlorierte Silberplatte in der Nackenmuskulatur des Tieres.

Für die Verstärkung und Registrierung wurde ein 4-Strahl Gleich- und Wechselspannungs-Oszillograph der Fa. Dr.-Ing. Tönnies verwandt. Die intrazellulären Ableitungen wurden mittels Kathodenfolgerstufe und Gleichspannungsverstärker gleichzeitig auf 2 Kanälen mit unterschiedlicher Kippgeschwindigkeit und Plattentausch registriert, teilweise mit grösserer AC-Verstärkung (Zeitkonstante 100 oder 250 msec) auf einem 3. Kanal. Als ECG-Ableitungselektrode diente eine 1 mm grosse Silberplatte, die in das zur Fixierung der Hirnoberfläche aufgelegte Plexiglasplättchen einge- lassen worden war. Das ECG wurde ebenfalls AC-verstärkt mit gleicher Zeitkonstante von 100 oder 250 msec auf dem 4. Kanal registriert, mittels eines Hilfskanals ferner als Spannungsabfall über einen Widerstand die zur direkten Zellreizung verwandte Stromstärke. Registriert wurde mit einer Recordine-Kamera der Fa. Dr.-Ing. Tönnies, in der Regel fortlaufend, bisweilen wurden aber auch bei stehendem Film Einzelkurven superponiert. Ferner wurden in den letz-

ten Versuchen die gesamten Ableitungen fortlaufend mit einem Tonbandgerät FR 1300 der Fa. Ampex aufgenommen. Durch die Verwendung frequenzmodulierter Aufnahme- und Wiedergabekanäle und grosser Aufnahmegeschwindigkeit konnten intrazelluläre Ableitungen ohne Verzerrung wiedergegeben werden (DC bis 20 kHz).

IV. Auswertung

Entsprechend den Kriterien von PHILLIPS (1956) wurden nur 116 Registrierungen von Zellen berücksichtigt, die folgende Eigenschaften besaßen: (1) Ein Membranpotential über 40 mV, (2) ein konstantes Membranpotential über mehrere Minuten, (3) eine Dauer der Aktionspotentiale nicht über 1,2 msec. Zur Messung wurden die Filme entweder unter einer Zeisslupe bei 10-facher Vergrößerung mit einem Messokular ausgemessen, oder die Potentiale von den Filmstreifen mit Hilfe eines Epidiaskopes bei 8-facher Vergrößerung direkt auf Millimeterpapier aufgezeichnet. Die letzte Methode diente besonders zur Berechnung der Zeitkonstanten.

. Ergebnisse und Diskussion

I. Erregungsvorgänge an Rindenneuronen

a) Das Aktionspotential

Das Membranpotential der punktierten Rindenzelle beträgt, sofern keine grössere Beschädigung der Membran durch die Mikroelektrode eingetreten ist, minus 40 bis minus 65 mV gegenüber ei-

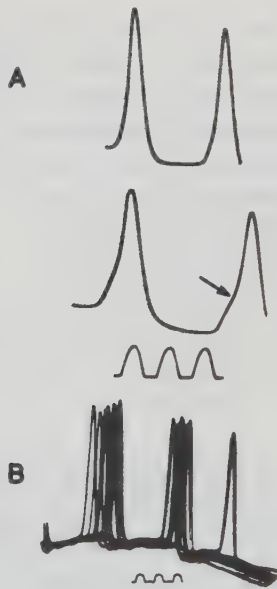


Abb. 1:

Aktionspotentiale von zwei Rindenneuren. Diese und alle folgenden Registrierungen stammen aus der motorischen Hirnrinde der Katze.

A: Durch eine Verletzung der Membran kommt es zu einer Abnahme des Membranpotentials, Abnahme der Spikeamplitude und Zunahme der Spikedauer. Im Verlauf dieses Prozesses wird der A-B Einbruch sichtbar (Pfeil).

B: Mehrfachentladungen einer Zelle während des augmenting. Superposition von etwa 10 Einzelkipps. Kein A-B Einbruch erkennbar. Zeitmarken 1 msec.

ner indifferenten Bezugsselektrode. Wird bei spontanen Abnahmen des Membranpotentials oder solchen nach Reizungen afferenter Fasersysteme eine kritische Schwelle überschritten, der firing-level, bricht die Membranpolarisation zusammen und ein Spitzenpotential (Spike) wird ausgelöst. Die Amplitude des Spikes beträgt 50 bis 90 mV und kann das Nullpotential um maximal +25 mV vorübergehend überschreiten (Abb. 9 b). Die Dauer eines Spikes beträgt bei Zellen der motorischen Rinde 0,6 - 1,2 msec. Im Ablauf der Spike-Entladung lassen sich 3 bzw. 2 Vorgänge unterscheiden: Zunächst das der Entladung vorausgehende und einleitende Vorpotential, das als Präpotential oder Pacemakerpotential bei der Spontanaktivität, als excitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) nach orthodromer Reizung bezeichnet wird, und das bei antidromer Reizung fehlt. Normalerweise zeigt das nun folgende Aktionspotential einen gleichmässigen Ablauf. Man kann aber bei Verletzung der Zellmembran und bisweilen nach antidromer Doppelreizung mit sehr kurzem Reizintervall eine weitere Stufe im Ablauf des Aktionspotentials erkennen, den sogenannten A-B-Einbruch, der den Übergang von der 1. zur 2. Spikekomponente darstellt. Wie die Abbildung 1 zeigt, ist das Auftreten des A-B-Einbruchs (Pfeil) nur dann zu erkennen, wenn die Zelle durch die Elektrodenpunktion geschädigt ist, und es zu einer Abnahme der Amplitude und Zunahme der Spikedauer kommt, wie in der 2. Reihe in A. Dagegen ist dieser Einbruch im 1. Spike in A und in sämtlichen Spikes der Reihe B nicht zu erkennen. Eine dritte Spikekomponente konnte nicht beobachtet werden.

b) Nachpotentiale

Bei einer Membranpolarisation von 40 bis 75 mV überschreitet die der Spike-Entladung nachfolgende Membranrepolarisation die vorher vorhandene Höhe des Membranpotentials um ma-

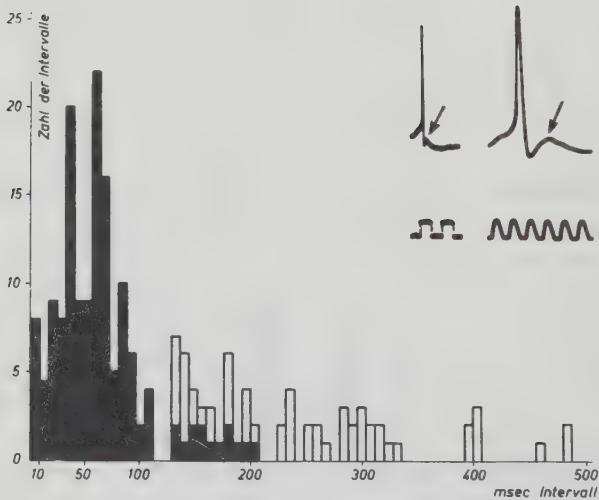


Abb. 2 a und b:

Unterschiedliche Nachpotentiale in Abhängigkeit vom Spikeintervall und während frequenter Reticularisreizung.

a: Der Einsatz zeigt ein Aktionspotential mit seinem Nachpotential bei verschiedener Empfindlichkeit und Kippgeschwindigkeit fotografiert. Die Pfeile markieren den Gipfel der depolarisierenden Nachwelle. Eichmarken: Links 10 msec, 10 mV, rechts 1 msec. Das darunter befindliche Diagramm zeigt die Abhängigkeit des Nachpotentials vom Spikeintervall. Bei Intervallen unter 200 msec treten häufig, unter 100 msec immer depolarisierende Nachpotentiale auf (schwarze Säulen), bei Intervallen über 200 msec dagegen keine (weisse Säulen). Auswertung von Spontanentladungen bei 5 Rindenzellen.

ximal 5 mV, der sich mit einer Gipfellatenz von 1 - 3 msec eine depolarisierende Nachwelle anschliesst (Abb. 2 a durch Pfeil markiert), die eine Gesamtdauer von 1,5 - 3,5 msec und Amplituden von 0,5 - 3 mV hat. Die mit der graphischen Methode gemessene Abfallszeitkonstante der depolarisierenden Nachwelle beträgt $5,4 \pm 1,4$ msec und zeigt damit innerhalb der untersuchten Potentialformen eine besonders kurze Zeitkonstante (siehe depol. Nachwelle in Abb. 6).

Wie aus den Zeilen A - B der Abbildung 2 b erkennbar, ist diese depolarisierende Nachwelle nicht immer zu beobachten und nicht nur von der Grösse der Membranpolarisation abhängig. Wie in der Zeile A ersichtlich, kann zu Beginn einer spontanen Entladungsserie, wie hier nach dem ersten Spike, eine depolarisierende Nachwelle fehlen. Erst während der weiteren Entladungen erscheint diese und nimmt an Amplitude zu. Dagegen kommt es nur zu einer sehr geringen Verstärkung der kritischen Entladungsschwelle, die etwa mit einer Abnahme der überschüssenden Repolarisation einhergeht. Ein ähnlicher Verlauf ist auch in den ersten Entladungsgruppen der Reihe B erkenntlich und ein besonders abrupter Übergang zeigt sich im Beginn der Zeile C. Hier weist der erste Spike keine depolarisierende Nachwelle auf, die kurz darauf folgende 2. Entladung dagegen eine deutlich ausgeprägte Nachwelle. In Zeile D ist zu erkennen, dass während einer hochfrequenten Reizung der Formatio reticularis die Ausbildung der depolarisierenden Nachwelle unterdrückt ist. Sogleich nach Absetzen des Reizes treten diese Nachwellen wieder auf. Bei Zellen mit hoher Membranpolarisation und geringer Spontanaktivität (Entladungsraten unter 20/sec) ist das Fehlen von depolarisierenden Nachwellen hauptsächlich nach einer ersten Entladung innerhalb einer Entladungsgruppe zu beobachten. Somit scheint das Entladungsintervall für das Auftreten oder Fehlen der depolarisierenden Nachwelle von be-

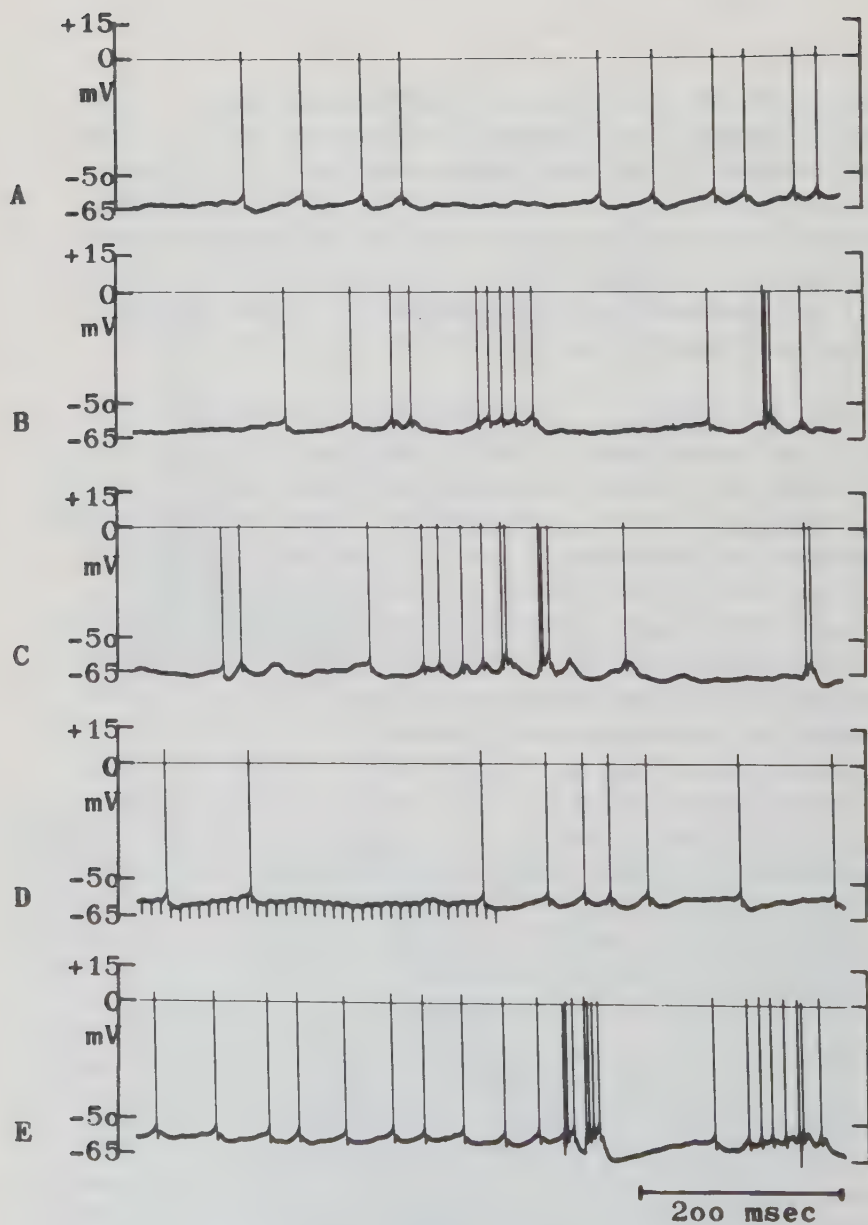


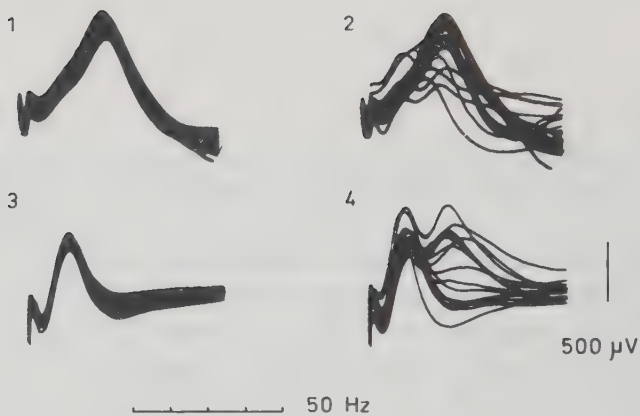
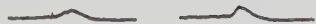
Abb. 2 b:

Fehlen einer depolarisierenden Nachwelle nach dem 1. und 5. Aktionspotential in A, dem 1. in C und dem 1. und 3. in D. Die Spikegruppe im Beginn der Zeile A zeigt, dass das Auftreten der depolarisierenden Nachwelle nicht von Änderungen des Membranpotentials abhängig ist, vielmehr nimmt im Verlauf der Entladungsgruppe die depolarisierende Nachwelle vom 2. bis zum 4. Spike ohne Veränderung des Membranpotentials an Amplitude zu. Ähnlicher Vorgang in B, ferner eine Veränderung des Membranpotentials in Form eines langdauernden Generatorpotentials in der Mitte der Zeile. Plötzliche Änderung des Nachpotentials nach den beiden ersten Spikes in C, in der Mitte der Zeile eine stärkere Verstellung der kritischen Schwelle. In D, während frequenter Reizung der Formatio reticularis, werden die depolarisierenden Nachwellen weitgehend unterdrückt, treten aber nach Ende der Reizung sofort wieder auf. Doppelgipflige Depolarisationswelle, gefolgt von einem hyperpolarisierenden Potential nach Thalamusreizung in E.

sonderer Bedeutung zu sein. In dem Intervallhistogramm der Abbildung 2 a ist diese Abhängigkeit dargestellt. Es wurden die Entladungsintervalle mehreren Zellen während der spontanen Entladungstätigkeit aufgetragen. Auf diesem Histogramm sind Spikeentladungen mit folgender depolarisierender Nachwelle schwarz aufgetragen, Spikeentladungen mit fehlender Nachwelle (bzw. deutlich unter 0,25 mV) als weisse Säule dargestellt. Somit folgen den Zellentladungen nach Intervallen von mehr als 200 msec keine depolarisierenden Nachwellen, bei Intervallen zwischen 100 und 200 msec können diese bereits auftreten, dagegen zeigen Entladungen mit Intervallen unter 100 msec stets eine nachfolgende depolarisierende Nachwelle.

Treten Mehrfach-Entladungen auf, dann kann die Gipfella-tenz der depolarisierenden Nachwelle mit dem Beginn des 2. Spikes einer Doppelentladung zusammenfallen. Das klein-ste Spikeintervall bei Rindenzellen beträgt ebenfalls 1,5 bis 2,0 msec. Der kurzen depolarisierenden Nachwelle folgt, sofern keine Doppelentladung auftritt, ein positivi-ves (hyperpolarisierendes) Nachpotential von 1 - 5 mV mit einer Dauer von 20 - 100 msec. Diese spontanen Repolari-sationen sind stets geringerer Amplitude als die durch Rei-ze ausgelösten hyperpolarisierenden Potentiale von 3 - 15 mV, ihre Abfallszeitkonstante beträgt bei einer Entladungsfre-quenz von 10 - 12/sec im Mittel 34 msec, gegenüber 54 msec bei den durch Reiz ausgelösten Hyperpolarisationen. Nega-tive Nachpotentiale finden sich bei Rindenzellen selten.

A

B₁

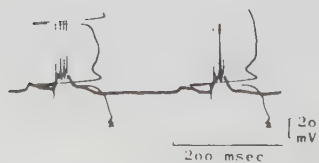
2



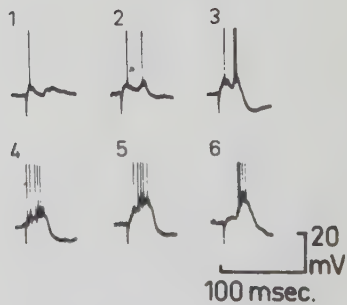
3



C



D



E

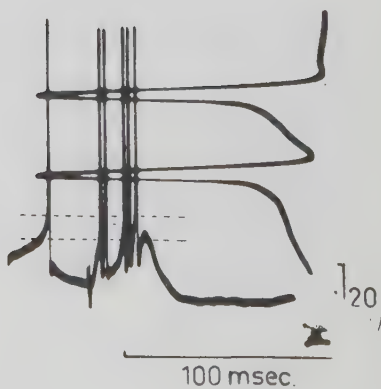


Abb. 3 a und b:

Unterschiede in den ECG-Potentialen und den PSPs nach Reizung unspezifischer und spezifischer Thalamuskern.

a: ECG-Potential nach Reizung eines unspezifischen Thalamuskerns (Centré median) 1 und 2, und des spezifischen Thalamuskerns (V.o.p.), 3 und 4. Hier, wie in den vorangegangenen und folgenden Abbildungen ist das ECG mit einer Zeitkonstante von 100 oder 250 msec registriert, Negativität nach oben gerichtet. Die Registrierungen aus den Nervenzellen wurden stets gleichspannungsverstärkt, hier zeigt die Positivität nach oben.

Wurden diese Membranregistrierungen zusätzlich mit grösserer Verstärkung aufgezeichnet, dann geschah dies mit einer Zeitkonstanten von ebenfalls 100 oder 250 msec. Nahezu doppelte Gipfellatenz des recruiting Potentials als des augmenting Potentials, letzteres mit deutlicher positiver Vorwelle. Zwei und 4 zeigen die Entwicklung der Potentiale vom ersten Reiz an während einer Reizserie, 1 und 3 zeigen das 'typische' Potential in der Mitte einer Serie. Superposition von jeweils 20 Einzelkipps. Im Beginn der augmenting-Antwort treten nach dem 3. - 6. Reiz mehrmals doppelgipflige negative Wellen auf, deren 2. Gipfel mit dem des recruiting fast übereinstimmt (2 und 4).

B: EPSPs nach Reizung des Centré median. Es werden mit längerer Latenz Depolarisationswellen ausgelöst, die erst nach mehreren Reizen die kritische Schwelle überschreiten und mit Latenzen von 20 bis 70 msec zu Spikeentladungen führen.

Keine Hyperpolarisationen im Anschluss an die Membrandepolarisationen. C: Nach Reizung des spezifischen Thalamuskerns treten beim gleichen Neuron wie in B typische augmenting-PSP mit Spikeentladungen nach 2 bis 4 msec und folgender zweiter Depolarisationswelle auf. D: Entwicklung des augmenting-PSP während einer Reizserie. 1 = 1. Reiz. Einzelantwort mit geringem Nachpotential. 2 = 3. Reiz. Auftreten einer 2. Depolarisationswelle. 3 bis 5 = Nachfolgende Reize. Verstärkte Depolarisationswellen mit Mehrfachentladungen und anschliessenden hyperpolarisierenden Potentialen. Beginn der Verschmelzung der beiden Depolarisationswellen in 5. 6 = 8. Reiz. Blockierung der Primärantwort. Nur die Entladungen während der 2. Depolarisationswelle sind erkennbar. - Einzelbilder, grössere Verstärkung, nur 1/3 der Spikeamplitude ist abgebildet. E: Unterschiede in der kritischen Schwelle während eines vollaussgebildeten augmenting-PSP einer dritten Zelle. Geringere Schwelle für die 1. Entladungsgruppe, Anstieg der Schwelle vergleichbar mit der einer vorangegangenen Spontanentladung während der 2. Entladungsgruppe um 5 mV. Hier wie auch in einigen folgenden Abbildungen wurde der registrierte Vorgang mit einem 2. Strahl senkrecht bei schnellerer Zeitablenkung und bisweilen auch grösserer Verstärkung aufgenommen. Er zeigt die ersten beiden Entladungen nach dem Thalamusreiz.

c) Excitatorische postsynaptische Potentiale nach elektrischer Reizung verschiedener Afferenzen

1. Reizung unspezifischer Thalamuskern

Nach elektrischer Reizung der unspezifischen Thalamuskern mit Reizfrequenzen, die denen der Spontanaktivität des Katzen-EEG entspricht (4 - 8 c/sec), treten im ECG negative Wellen mit an- und abschwellender Amplitude von 200 bis 800 μ V auf (Abb. 3 a, A 1 und 2). Die Gipfella-tenz der Potentiale beträgt 25 - 40 msec. Der recruitierende Charakter der Potentiale wird besonders in der Abbildung 3 a, A 2 deutlich, die den Beginn einer Reizserie vom 1. bis 20. Reiz zeigt. In der Regel wird mit dem 4. bis 5. Reiz das Maximum der ECG-Amplitude erreicht. Synchron mit diesen ECG-Potentialen werden zeitlich ähnliche Veränderungen des Membranpotentials ausgelöst. Nach einer Latenz von 10 - 20 msec erscheint eine Depolarisationswelle von 2 - 8 mV, die ebenfalls Gipfella-tenzen von 20 bis 40 msec und eine Gesamtdauer von bis zu 100 msec zeigen. Die Amplitudenzunahme der Depolarisationswellen geht der der ECG-Potentiale parallel. Anstieg und Abfall der Potentiale verlaufen besonders langsam, dem Abfall folgt fast nie eine nennenswerte Zunahme des Membranpotentials im Sinne einer Hyperpolarisation (Abb. 3 a, B 1 - 3). Der Gipfel dieser Depolarisationswellen kann die kritische Schwelle überschreiten, und es treten Zellentladungen mit Latenzen von 10 - 75 msec ein. Die Abfallszeitkonstante der EPSPs nach Reizung unspezifischer Thalamuskern, d.h. die Zeit, in der das Potential um den Betrag $1 - 1/e$ der Gesamt-amplitude abgefallen ist, beträgt $15,2 \pm 2,4$ msec.

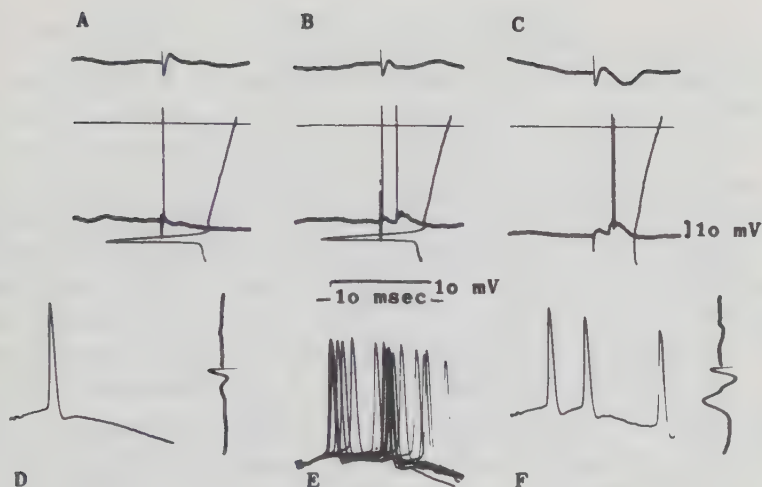


Abb. 3 b:

Unterschiede in der kritischen Schwelle und Variationen der Latenz während der augmenting-Antwort. In C ist entsprechend dem Entladungsmuster in B die Amplitudendifferenz der beiden Depolarisationswellen erkennbar. B und F zeigen Einzelkipps, E eine Superposition von 10 Kipps. Besonders E zeigt die Latenzschwankungen nach augmenting-Reizen.

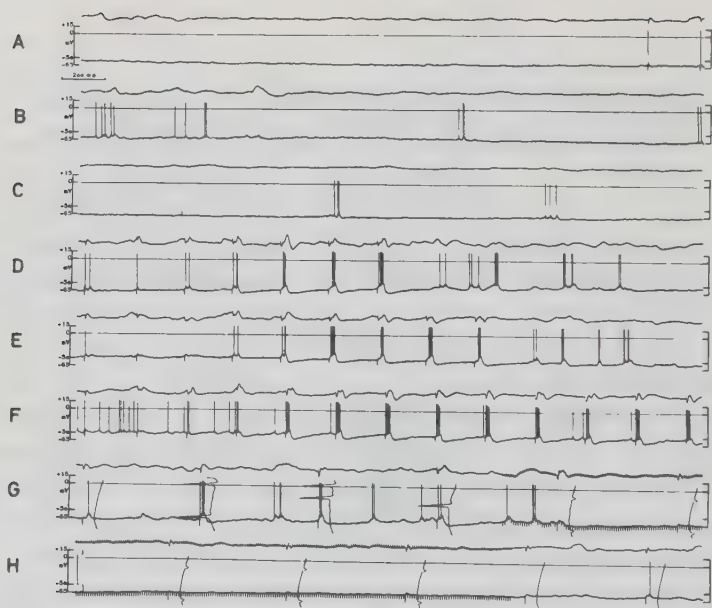


Abb. 4:

Beziehungen zwischen dem ECG und der Entladungstätigkeit einer Zelle. A - C: Spontanzustand (ein Einzelreiz in A), D - F: augmenting-Reizserie, G - H: augmenting-Reize und hochfrequente Reizung der Formatio reticularis. Sehr geringe Entladungsrate (1 - 3/sec) während eines spontanen frequenten ECG in A - C. Während der augmenting-Reizserie (4,5 c/sec) in D - F ist der Zusammenhang zwischen dem Anwachsen der negativen ECG-Wellen und der Zunahme der Membrandepolarisation - und auch der anschließenden Hyperpolarisation - erkennbar. Blockierungen der 2. Entladungsgruppen am Ende der Reizserien in D und E. Während einer augmenting-Testreizung (1,9 c/sec) wird in G und H die Formatio reticularis frequent gereizt (100 c/sec). Bereits nach 200 msec wird die Reizantwort blockiert und es setzt eine Zunahme der Membranpolarisation ein. Ein Reiz wird erstmals wieder 600 msec nach Beendigung der Reticularisreizung beantwortet (H).

2. Reizung des spezifischen Thalamuskernes.

Wird hingegen mit gleicher Frequenz der spezifische Thalamuskern gereizt, so weisen die hierdurch ausgelösten Potentiale im ECG und an der Zellmembran gewisse Unterschiede zu den durch Reizung der unspezifischen Kerne ausgelösten Potentialen auf. Das ECG-Potential zeigt eine positive Primärwelle kürzester Latenz (Gipfellatenz 3 - 6 msec), der sich ähnlich dem recruiting-potential eine negative Welle anschliesst, deren Amplitude von 200 - 1000 μ V ebenfalls erst während der fortschreitenden Reizung zunimmt (Abb. 3 a, A 3 + A 4, und Abb. 4). Häufig zeigt die negative Welle einen Knick in ihrem ansteigenden Schenkel bzw. einen Doppelgipfel (Abb. 3 a, A 4), wobei die Latenz des zweiten Gipfels etwa mit dem der negativen recruiting-Welle übereinstimmt (Abb. 3 a, A 2 + A 4).

Nahezu synchron zur Entwicklung des ECG treten typische Entwicklungen des postsynaptischen Potentials auf. Die ersten Reize einer Serie führen zunächst zu einer Einzelantwort (Abb. 3 a, D 1, Abb. 4, 1. und bisweilen 2. Reiz in D - F, 4 b, A). Diese EPSPs gleichen solchen nach Einzelreizen und würden etwa den monosynaptischen EPSPs der Motoneuren entsprechen. Sie zeigen einen steilen Anstieg, Amplituden von 3-12 mV und eine Gesamtdauer von 15-20 msec bei einer Abfallszeitkonstanten von $6,2 \pm 1,5$ msec. In der Regel löst der 3. Reiz eine kurze Depolarisationswelle aus, die Reizantwort besteht in einer Doppelentladung. In der Folge nimmt die Dauer der Depolarisationswellen von ursprünglich 15 auf 25 - 30 msec zu und zeigt ebenfalls einen Doppelgipfel, dessen Zäsur mit der der negativen Oberflächenwelle im ECG häufig zusammenfällt (Abb. 3 a, D 2 + 3, 3. und 4. Reiz in E, 4 b, B + C). Diese doppelgipfelige Depolarisationswelle darf als das typische post-

synaptische Potential gelten, das während einer vollentwickelten augmenting-Antwort im ECG an den Zellmembranen zu beobachten ist. Auf dem Gipfel der ersten Depolarisationswelle sind 1 - 2 Spikes zu beobachten, auf dem der zweiten Welle 2 - 5 Zellentladungen. Eine Auswertung der Latenzen dieser Zellentladungen ergab für die beiden Spikes der ersten Gruppe und die ersten beiden der zweiten Gruppe die folgenden Latenzen: $4,2 \pm 9$ msec, $6,9 \pm 0,4$ msec, $12,8 \pm 0,9$ msec und $16,0 \pm 0,7$ msec (KLEE und OFFENLOCH, 1964 a). Hier zeigen sich bereits deutliche Unterschiede zu den Spikelatenzen der Zellantworten auf recruiting-Reize. Während dort die Latenzen stets oberhalb 10 - 15 msec liegen, sind nach Reizen des spezifischen Thalamuskernes Latenzen von 2 - 3 msec zu beobachten. Allerdings betreffen diese Latenzen nur die Zellentladungen während der ersten Depolarisationswelle, die Latenzen der zweiten betragen ebenfalls mehr als 12 msec. Mit dem Auftreten der zweiten Depolarisationswelle, die synchron mit dem Erreichen der maximalen Amplitude der negativen Nachwelle im ECG einhergeht, setzen im Anschluss an die Zellentladungen hyperpolarisierende Potentiale ein, die den rhythmischen Charakter der Zelltätigkeit unterstreichen. Das beschriebene augmenting-PSP kann während der gesamten Reizfolge anhalten, oder auch zu einer weiteren Veränderung führen, nämlich in der Weise, dass die ursprüngliche primäre Entladungsfolge der ersten Depolarisationswelle fortfällt, die Depolarisationswelle langsam ansteigt und nur die Entladungsgruppen während der zweiten Depolarisationswelle auftreten (Abb. 4, 5. bis 7. Reiz in D, 6. bis 9. in E, und C in Abb. 3 b). Während die Abfallszeitkonstante der EPSPs nach Reizung spezifischer Kerne 6,2 msec beträgt, vergrößert sie sich beim augmenting-PSP auf $7,5 \pm 0,9$ msec,

ist aber deutlich kürzer als die nach recruiting-Reizen (15,2 msec). Eine genauere Betrachtung des augmenting-PSP zeigt zudem, dass es sehr häufig zu einer Verstellung der kritischen Schwelle kommt, so dass die Entladungen der ersten Gruppe von einem höheren Membranpotential ausgelöst werden als die Entladungen während der zweiten Depolarisationswelle. Die Unterschiede in der kritischen Schwelle betragen bis zu 6 mV (Abb. 3, D 4 und 6, E, - hier durch die Differenz der beiden gestrichelten Linien dargestellt -, Abb. 3 b, B + C). Wird aber die Reizfrequenz von 4 c/sec auf etwa 40 c/sec erhöht, so kommt es nach Ausbildung einer zunächst der langsamen Reizung entsprechenden Depolarisationswelle durch die ersten beiden Reize und anschließender Hyperpolarisation - während der keine Reizantworten zu beobachten sind - später zu einer Zellantwort auf jeden oder jeden zweiten Reiz. Hierbei werden nur kurze EPSPs mit einem entsprechenden Amplitudenabfall beobachtet, ähnlich den EPSPs im Beginn einer augmenting-Reizserie (Abb. 4, 1. - 3. Reiz in E), während die hyperpolarisierenden Potentiale fehlen. Auch im Ablauf des ECG kann man beobachten, dass zu Beginn einer frequenten Reizserie Potentialabläufe auftreten, die denen ähnlich sind, die durch niedrigere Reizfrequenzen ausgelöst werden.

Somit zeigen sich Unterschiede zum recruiting in der kurzen Latenz der ersten Entladungsgruppen und der primären positiven ECG-Welle, dagegen Ähnlichkeiten bezüglich der Latenz in der sich synchron rekrutierenden Depolarisationswelle und der negativen ECG-Welle.

3. Reizung der Formatio reticularis.

Werden in der mesencephalen Formatio reticularis, in der Umgebung des N. ruber, Doppelreize appliziert, mit Reizstärken, die zwar höher liegen als die zur arousal-Reizung notwendigen ($200 \mu A$ anstelle von $50 \mu A$), so findet sich eine Reizstärke, die bei Einzelreizung keine Zellentladung auslöst, wohl aber bei Doppelreizen. Eine sehr fixe Latenz von $3,0 - 4,4$ msec besteht jeweils zum zweiten Reiz, während keine Änderungen des Membranpotentials nach dem ersten Reiz zu erkennen sind (Abb. 5 a). Die Dauer des Reizintervalls - zumindest im untersuchten Bereich von $1 - 15$ msec - ist für diesen Effekt ohne Bedeutung. Wenn bisweilen selbst der zweite Reiz keine Zellentladungen auslöst, sind die depolarisierenden Vorgänge isoliert erkennbar. Diese durch Reticularisreize ausgelösten EPSPs zeigen nicht nur einen relativ steilen Anstieg, sondern ebenfalls einen besonders steilen Abfall des Potentials (Abb. 5 b, B 5) bei Amplituden von $2 - 8$ mV. Die gemessene Abfallszeitkonstante betrug im Mittel $2,9 \pm 1,4$ msec. Das bedeutet, dass dieser depolarisierende Prozess schneller abklingt, als es bei passiver Veränderung der postsynaptischen Membran zu beobachten ist.

Die Messung der sogenannten Membranzeitkonstante, die durch Widerstand und Kapazität der Membran bedingt ist, geschah in der Weise, dass mit der Methode des Brückenabgleiches depolarisierende und hyperpolarisierende Reize durch die Mikroelektrode appliziert wurden und die nach Absetzen des Reizes einsetzende passive Rückkehr des Membranpotentials auf den Ausgangswert gemessen wurde (siehe Abb. 9 a + b). Hierbei fand sich nach Absetzen depolarisierender Reize eine Abfallszeitkonstante von $6,6 \pm 1,4$ msec. EPSPs die



Abb. 5 a und b:

Einzel- und Doppelreizung der Formatio reticularis.

a: Doppelreize mit variierendem Reizintervall. Jeweils nach dem 2. Reiz wird eine Zellentladung mit Latenzen von 4,6 bis 5,0 msec ausgelöst, während auf den 1. Reiz auch bei einem Intervall von 10,0 msec (3) nur zwei Entladungen zu beobachten sind. Variationen des Intervalls zeigen deutlich die Abhängigkeit der Zellentladung vom 2. Reiz (4). Bei Fehlen der Zellentladung oder bei Zunahme der Latenz treten depolarisierende Potentiale auf (1 - 3).

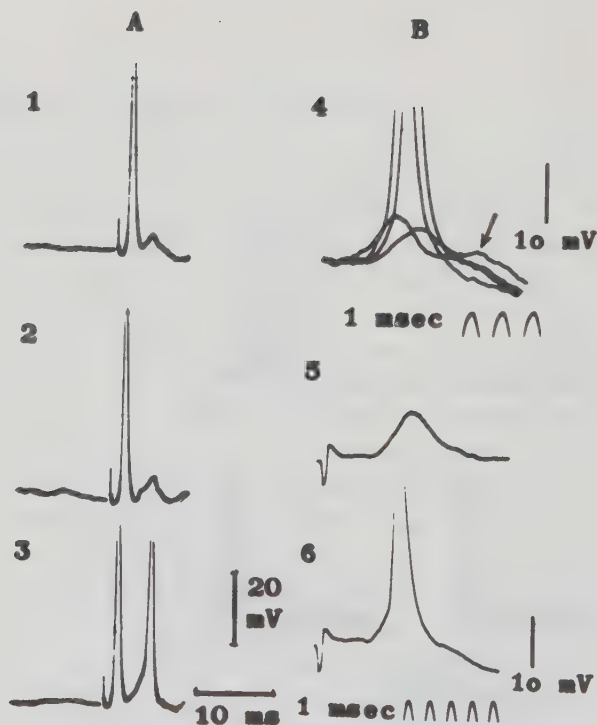


Abb. 5 b:

A: Ein Einzelreiz löst jeweils eine antidrome Zellantwort aus, die ebenfalls von einem depolarisierenden Potential mit einer Latenz von etwa 3 msec gefolgt wird. In A 3 führt dieses FR-EPSP zu einer orthodromen Zellantwort, die bzgl. Amplitude und Dauer von der antidromen verschieden ist.

B: Mit verzögertem Kipp sind mit grösserer Zeitablenkung jeweils nur die Antworten auf den 2. Reiz eines Doppelreizes abgebildet. Das isolierte FR-EPSP ist in B 5 dargestellt, ein weiteres mit ausgeprägtem Doppelgipfel in B 4 (Pfeil). Zum Vergleich für die Dauer und Steilheit des Potentials in B 5 ist in B 6 eine Zellantwort während der gleichen Reizserie abgebildet.

wahrscheinlich durch chemische Prozesse an Synapsen ausgelöst werden, zeigen eine Verlängerung der Abfallszeitkonstante, beim recruiting-PSP auf mehr als den doppelten Wert. Diese Verlängerung der Abfallszeit wird durch einen verzögerten Abbau der chemischen Überträgerstoffe erklärt. Während das augmenting-PSP eine geringe Verlängerung der Abfallszeitkonstanten zeigt, ist bei den hier ausgewerteten EPSPs durch Einzelreize im spezifischen Thalamuskern die Zeitkonstante geringfügig kleiner als die der passiven Membran (um 0,4 msec). Diese Abweichung von den zu erwartenden Werten dürfte auf die Fehlermöglichkeiten der angewandten Methodik zurückzuführen sein und daher nur den Schluss erlauben, dass der Abbau dieses Überträgerstoffes sehr rasch verläuft.

Aus diesem Grunde ist die kurze Zeitkonstante nach Reticularisreizung von besonderem Interesse. Die geringe Streuung der Latenzen nach Reticularisreizen zeigt gewisse Ähnlichkeit mit antidromen Zellentladungen, besonders da die Zellentladungen bereits bei einer Reizstärke auftreten, die im Hinblick auf die Wirkung des ersten Reizes besonders schwach ist. Bisweilen lassen sich auch, selbst durch Einzelreize, antidrome Entladungen auslösen. Aber diese werden ebenfalls mit vergleichbaren Latenzen von depolarisierenden Potentialen gefolgt, die zur Auslösung einer zweiten orthodromen Zellentladung führen können (Abb. 5 b, A 3). Auch diese Potentiale zeigen den beschriebenen steilen Abfall (Abb. 5 b, A 2), ferner sind deutliche Unterschiede zwischen antidromen und orthodromen Entladungen bezüglich Dauer und Amplitude des Spikes zu erkennen. Bisweilen besitzen die ausgelösten EPSPs einen Doppelgipfel (Abb. 5 b, 1, 4 s. Pfeil), so dass nach einem zunächst steilen Abfall eine zweite, wesentlich langsamere Depolarisation folgt, deren Gesamtdauer Ähnlichkeiten zu der der EPSPs nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes erkennen lässt.

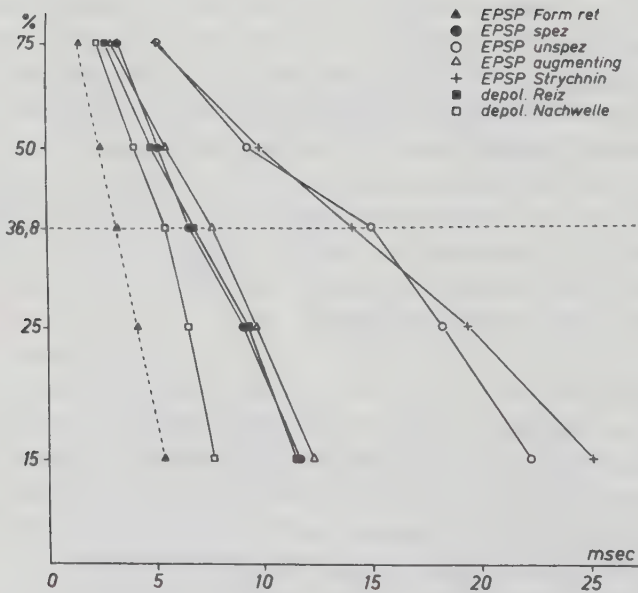


Abb. 6:

Unterschiede in der Abfallszeitkonstanten verschiedener EPSP, der depolarisierenden Nachwelle und des Membranpotentialverlaufs nach Ende eines depolarisierenden Stromflusses. Während die Zeitkonstante der postsynaptischen Membran mit der von EPSP nach Einzelreizen im spezifischen Thalamuskern übereinstimmt, sind die der depolarisierenden Nachwelle und des FR-EPSP kürzer, die des augmenting EPSP verlängert. EPSP nach Reizung unspezifischer Thalamuskern und während spontaner Strychninwelle zeigen nahezu gleiche Werte. Es wurden jeweils 20 Potentiale an 8 - 10 Neuren ausgemessen und nur die Mittelwerte eingetragen.

II. Hemmungsvorgänge an Rindenneuren

a) Hyperpolarisierende Potentiale nach Thalamusreizungen

Eine Besonderheit der Rindenzellen stellen langdauernde Hyperpolarisationen von 100 - 200 msec Dauer dar. Sie folgen Depolarisationswellen nach Reizung spezifischer Thalamuskern oder spontanen Depolarisationen während des Ablaufes von Spindelwellen im EEG. Der Unterschied zu den bekannten IPSPs am Motoneuron der Katze besteht nicht nur in der 2- bis 5-fach längeren Dauer dieser Hyperpolarisationen, sondern in der Tatsache, dass sie niemals isoliert ausgelöst werden können; sie folgen stets einer vorausgegangenen Depolarisation der Membran (Abb. 7). Die Latenz schwankt zwischen 2,5 msec (Abb. 7) und 20 - 35 msec bei vorangegangenen Depolarisationswellen (Abb. 4). Nur bei geringer Membranpolarisation, die etwa den Inaktivierungszustand erreicht, erscheinen keine primären Depolarisationen, sondern abrupte Repolarisationen. Die gemessene Zeitkonstante der Hyperpolarisation beträgt $53,2 \pm 4,8$ msec. Gemeinsamkeit mit der Charakteristik der IPSPs besteht in der häufigen Abhängigkeit ihrer Amplitude vom Membranpotential: Zunahme bei geringem Membranpotential und Abnahme bei stärkerer Polarisation. Ihre Amplituden schwanken zwischen 3 bis 15 mV. Ferner scheint aber auch die Stärke der synaptischen Aktivierung (bei gleicher Reizstärke) eine besondere Rolle zu spielen, wie etwa aus der Abbildung 3a D ersichtlich ist: Erst wenn bei stärkerer Synchronisierung grössere Depolarisationswellen einsetzen, werden diese von Hyperpolarisationen gefolgt (vergleiche 1 und 2 mit 5 - 6). Wie die Abb. 7 A zeigt, handelt es sich andererseits auch nicht nur um eine Summation von Spike-Nachhyperpolarisationen; obwohl

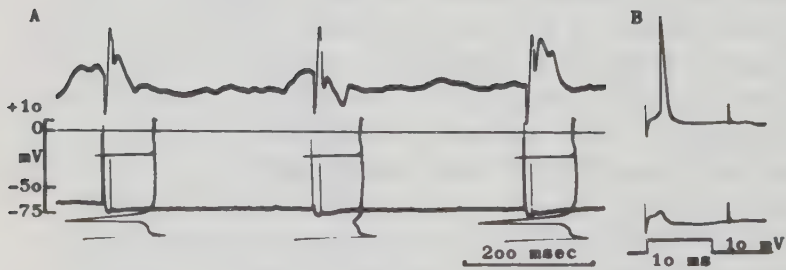


Abb. 7:

Hyperpolarisierende Potentiale mit kürzester Latenz nach stärkeren Doppelreizungen des spezifischen Thalamuskernes.

A: Die fortlaufende Registrierung zeigt, dass die nachfolgende Hyperpolarisation unabhängig von einer vorangegangenen Zellentladung sein kann (2. Reiz). Allerdings zeigt auch die untere Zeile in B bei schnellerem Zeitablauf, dass dieser Hyperpolarisation trotz fehlender Zellentladung eine geringe Depolarisation vorausgeht, bevor nach 3 msec die Hyperpolarisation einsetzt.

durch den zweiten Doppelreiz keine Zellentladung hervorgerufen wird, setzt nach primärer Depolarisation eine Hyperpolarisation ein, die der nach den Spikeentladungen der 1. und 3. Reizserie vergleichbar ist. Allerdings können sowohl EPSPs wie auch künstliche Membrandepolarisationen durch einen Auswärtsstrom jeweils von einer Hyperpolarisation gefolgt werden (Abb. 9 a, D und E).

Bisweilen finden sich aber Abläufe, die den Ausdruck Hyperpolarisation in Frage stellen. Aus der Abbildung 4 a, D - F, ist ersichtlich, dass bei stärkerer Polarisation, wie in D, die nach dem 4. Reiz einsetzenden Hyperpolarisationen die ursprüngliche Membranpolarisation nicht überschreiten. Gleiches gilt für die Vorgänge in E. Erst bei Abnahme des Membranpotentials, wie in F, sind tatsächliche Hyperpolarisationen gegenüber dem "Ruhepotential" zu beobachten. Somit wäre es auch möglich, die zu beobachtenden Hyperpolarisationen als Repolarisationen aufzufassen, das häufig zu messende Membranpotential von ca. - 50 mV wäre dann lediglich durch einen ständigen erregenden synaptischen Druck, wie er zweifelsohne an Rindenzellen auftritt, Ausdruck einer permanenten Depolarisation und entspräche nicht dem tatsächlichen Ruhepotential. Wie bereits erwähnt, werden bei Anwendung frequenter Thalamusreize gleicher Reizstärke (40 c/sec) die hyperpolarisierenden Potentiale durch das Auftreten von EPSPs völlig unterdrückt.

b) Zunahme des Membranpotentials nach frequenter Reizung der Formatio reticularis

1949 entdeckten MORUZZI und MAGOUN, dass eine frequente Reizung im Gebiet der mesencephalen Substantia reticularis oder der unspezifischen Thalamuskern einen Weckeffekt auslöst, der sowohl im Verhalten freibeweglicher Tiere zu beob-

achten ist, als auch die typische Frequenzzunahme und Amplitudenabnahme im EEG auslöst, wie sie vom Wachzustand bekannt ist. Es wird allgemein angenommen, dass im Wachzustand eine erhöhte Erregbarkeit besteht.

Während eine frequente Reizung der unspezifischen Thalamuskern tatsächlich zu einer Membrandepolarisation und Zunahme der Erregbarkeit führt (LUX und KLEE, 1962), bewirken Reizungen der *Formatio reticularis* an der motorischen Rinde der Katze eine Zunahme der Membranpolarisation und eine Abnahme der Erregbarkeit (KLEE und Mitarb., 1964). Im Gegensatz zu den hyperpolarisierenden Potentialen nach Thalamusreizung zeigen die Polarisationen nach Reticularisreizung Besonderheiten:

1. Eine Latenz von 100 - 200 msec bis zum Einsetzen der Hyperpolarisation. Während dieser Zeit sind keine Veränderungen des Membranpotentials zu beobachten, (Abb. 4, G-H).
2. Das Fehlen isolierter, durch die Reizung ausgelöster hyperpolarisierender Potentiale; statt ihrer sind bisweilen trotz der Zunahme des Membranpotentials depolarisierende Potentiale zu erkennen.

Die Zunahme des Membranpotentials beträgt 2 - 10 mV und ist, vergleichbar den hyperpolarisierenden Potentialen nach Thalamusreizen und den IPSPs an Motoneuren, abhängig von der Höhe des Membranpotentials. Diese Polarisationszunahme führt bei Zellen stärkerer Membranpolarisation ohne Spontanaktivität zu einer geringen Zunahme des Membranpotentials, bei Zellen mit mittlerer Spontanaktivität in 20% der Fälle zu einer kompletten Hemmung der Entladungstätigkeit, und bei Zellen mit geringem Membranpotential und anomaler Entladungsfrequenz zu einer Polarisation, die die Entladungsrate normalisiert. Nur 12,5% der untersuchten Zellen zeigten eine leichte Zunahme der Entladungsrate.

Werden während der frequenten Reticularisreizung (100 - 300 c/sec) Testreizungen im spezifischen Thalamuskern durchgeführt, so wird entweder die Zellantwort auf diesen Reiz vollständig blockiert und diese Wirkung überdauert die Reticularisreizung um mehrere Hundert Millisekunden (Abb. 4) -, oder die Latenz der Zellantwort nimmt um etwa 2 - 3 msec zu. EPSPs nach Thalamusreizung zeigen dann ebenfalls Besonderheiten: Ihre Abfallszeitkonstante wie auch die von augmenting-PSP nimmt während gleichzeitiger Reticularisreizung um etwa 1,5 msec ab. Ferner nimmt die Amplitude der EPSP trotz der Zunahme des Membranpotentials ab, entgegen der üblichen Vergrößerung ihrer Amplitude während einer Zunahme des Membranpotentials. Diese Tatsachen deuten auf eine Widerstandsabnahme der Membran durch die synaptischen Aktivierungen der Reticularisreizung hin, wie sie auch durch die Amplitudenabnahme von elektrotonischen Potentialen nach depolarisierenden intrazellulären Reizen zu beobachten ist (KLEE, 1965).

c) Hyperpolarisierende Potentiale während der Strychninvergiftung

Nach den Untersuchungen von ECCLES und Mitarb. (1954) und CURTIS (1962), bewirkt Strychnin bereits in geringsten subkonvulsiven Dosen (0,1 mg/kg) eine erhebliche Depression der postsynaptischen Hemmung, die Amplituden der IPSPs können bis auf 20% ihres Kontrollwertes abfallen. In ECCLES' Theorie der rekurrierenden Hemmung wird die Wirkung des Strychnin so gedeutet, dass hierdurch, wie auch durch das Tetanus-Toxin, die synaptische Übertragung der Hemmung durch Renshaw-Zellen oder entsprechender Interneuronen auf die Zelle bzw. die Auslösung der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale selektiv durch Strychnin blockiert wird. Aus die-

sem Grunde wurde untersucht, ob nach lokaler Strychninapplikation die Amplituden hyperpolarisierender Potentiale in Rindenzellen nach Thalamusreizen ebenfalls reduziert werden.

Nach lokaler Strychningabe, die zum Auftreten sogenannter Strychninwellen im ECG führte, konnte keine Depression der hyperpolarisierenden Potentiale festgestellt werden. Vielmehr zeigte es sich, dass gerade während des Ablaufs dieser Strychninwellen nach vorangegangenen Depolarisationswellen starke Hyperpolarisationen 'spontan' auftraten. Die positiv-negativen Strychninwellen des ECG konnten auch durch Thalamusreizungen geringster Reizstärke provoziert werden und waren dann von eben jenen Hyperpolarisationen der Zellmembran begleitet, wie es bereits für das augmenting-PSP beschrieben wurde (Abb. 8 a, 8 b C). Es kam somit niemals zu jener von ECCLES (1964) beschriebenen Situation, in der durch konvulsive Dosen von Strychnin - die der hier verwandten lokal hohen Konzentration entsprächen - IPSPs z.B. an Motoneuren völlig unterdrückt sind. Vielmehr zeigen gerade während jener Krampftätigkeit alle untersuchten Rindenzellen ein stereotypes Verhalten: Depolarisation der Membran während der häufig vorhandenen positiven Primärwelle im ECG und während des Anstiegs der negativen Strychninwelle, gefolgt von einer Hyperpolarisation, die synchron mit dem Abfall der negativen ECG Welle und der positiven Nachwelle verlief.

Auffallend sind während der Krampftätigkeit ablaufende langsame oder teilweise abrupte Änderungen des Membranpotentials von 5 - 20 mV. Abhängig von der hierdurch bedingten Höhe des Membranpotentials sind entweder bei geringer Polarisation die Hyperpolarisationen - oder bei stärkerer Polarisation die diesen vorausgegangenen Depolarisationswellen imponierender. Aber niemals fanden sich Zellen, die während

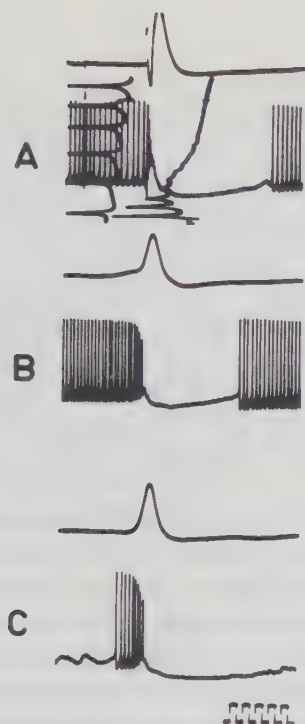


Abb. 8 a und b:

Hyperpolarisierende Potentiale bei Strychninvergiftung.

a: Spontane Strychninwellen im ECG begleitet von Depolarisationswellen und hyperpolarisierenden Potentialen in B und C. Durch eine Reizung des spezifischen Thalamuskerns wird in A sowohl eine Strychninwelle im ECG ausgelöst, als auch eine einer Depolarisationswelle nachfolgende Hyperpolarisation, die bzgl. ihrer Amplitude solchen, die am unbehandelten Präparat zu beobachten sind, gleicht. Eichmarke: 50 Hz, 10 mV.

der Strychninwelle im ECG nur eine Depolarisation oder nur eine Hyperpolarisation zeigten, entsprechend den zwei Klassen von Zellen, die LI und CHOU (1960) beschrieben.

Der Unterschied zwischen 'spontanen' Strychninwellen und solchen, die durch Thalamusreize ausgelöst werden, besteht bei den ECG-Potentialen in einer stärkeren Ausprägung der positiven Primärwelle (Abb. 8 a, 8 b). Ferner zeigen die negativen ECG-Wellen bei geringer Reizfrequenz eine konstante Amplitude, während die der spontanen grösseren Schwankungen unterworfen ist. Die Amplitude der negativen Strychninwellen im ECG beträgt 3-5 mV, ist also etwa 3- bis 10-fach grösser als die negative Komponente der augmenting-Antwort.

Wenngleich es als eine typische Eigenschaft des EEG angesehen wird, dass die EEG-Potentiale keine Refraktärzeit aufweisen (BISHOP und CLARE, 1955), so lassen sich doch ohne Zweifel bereits bei Doppelreizungen im Thalamus gewisse Refraktärphasen der negativen EEG-Potentiale feststellen. Eine Wirkung des Strychnin besteht nun darin, dass einer synchronen Entladung an den Membranen der Einzelzellen und einer amplitudengrossen ECG-Welle eine besonders lange Refraktärphase folgt. Dies trifft zumindest bei Präparaten zu, die mit der üblichen Dosis von Nembutal narkotisiert sind. Bestimmt man die Refraktärphase des ECG mit gleich starken Doppelreizungen im spezifischen Thalamuskern, findet sich in der Regel eine absolute Refraktärphase für die positive ECG-Komponente bei Reizintervallen bis 150 msec, für die weit typischere negative Welle sogar eine Refraktärzeit von 200 bis 300 msec. Gelegentlich tritt nach 500 - 700 msec eine Phase leichter Überregbarkeit auf. Häufig entspricht eine ähnliche Refraktärphase der Zellmembran der des ECG. Werden beispielsweise 10 c/sec-Reizungen des spezifischen Thalamus durchgeführt, kommt es nur vereinzelt und nur gleichzeitig mit amplitudengrossen ECG-Potentialen zu Zellentladungen,

etwa nach dem 1., 5. und 8. Reiz, während die übrigen Reize nur minimale Depolarisationen bewirkten.

Allerdings finden sich bisweilen Ausnahmen von diesem Verhalten. So kann die Refraktärphase der Membran bedeutend kürzer sein als die des ECG, Depolarisationswellen lassen sich bereits bei Intervallen auslösen, in denen kein Reizeffekt im ECG erkennbar ist. Wurde andererseits die Barbituratdosis reduziert oder das Tier nur durch ein Lokalanästhetikum und eine Hirnstammdurchtrennung (Encephal isolé) ruhiggestellt, dann verkürzten sich die Refraktärphasen im ECG und an den Zellmembranen, bisweilen war die Refraktärphase des ECG sogar kürzer als die der Zellmembran.

Im Verlauf des Strychninkrampfes nimmt die während der Strychninwelle im ECG an den Zellmembranen zu beobachtende Depolarisation zu und kann bis zu einer kathodalen Depression führen. Hierbei handelt es sich um langdauernde Hyperdepolarisationen, in deren Verlauf das Membranpotential durch eine anhaltende Depolarisation die kritische Schwelle weit überschreitet, bis jede Spikegeneration unmöglich wird.

Im Gegensatz zu den Inaktivationsprozessen, wie sie von den Zellen des Ammonshornes (KANDEL u. Mitarb., 1961) und von Cortexzellen nach Caudatumreizung zu registrieren sind (KLEE und LUX, 1962) zeigen diese Abläufe kein längeres Plateau, und es treten abortive Spikes bereits wieder auf, sobald sich während der Repolarisation das Membranpotential der kritischen Schwelle nähert (Abb. 8 b, A und B). Auch diese Hyperdepolarisationen werden bei einem Membranpotential von ca. -40 bis -50 mV von langdauernden Hyperpolarisationen gefolgt. Bei stärkerer Polarisation kommt es ebenfalls zu Repolarisationen, die aber in ihrem Verlauf eine zweite Phase erkennen lassen, die einem negativen Nachpotential gleicht (Abb. 8 b, B). Während bei geringerer Polarisation der Membran der Zeitverlauf der Repolarisation während der ersten Phase etwa der Zeitkonstanten von Prozessen

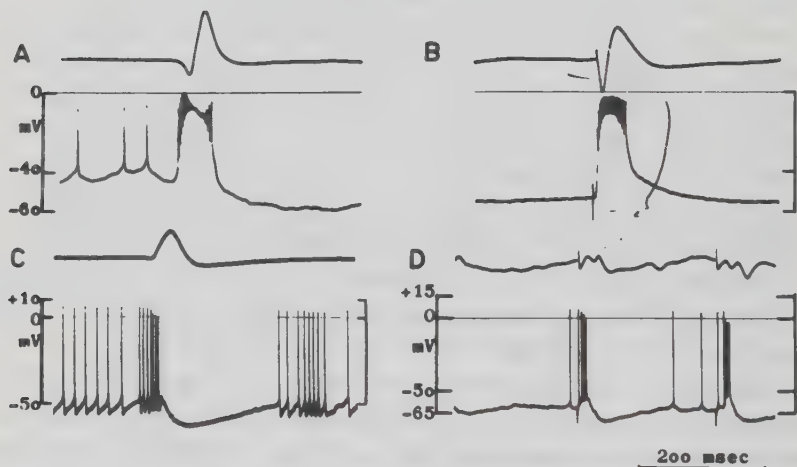


Abb. 8 b:

Hyperdepolarisationen während spontaner und durch Thalamus-reizung ausgelöster Strychninwellen. (A und B). Trotz nahezu normaler Repolarisation nach spontanen Spikeentladungen (Beginn von A), kommt es während der Strychninwellen im ECG zu einer überschüssenden Depolarisation mit verzögerter Repolarisation. Im Gegensatz zu Inaktivationsprozessen kommt es auch bei exzessivem Überschreiten der kritischen Schwelle zu abortiven Entladungen. In B ist, nach etwa 2/3 der Repolarisation, der Übergang von einer Phase schnellerer in eine Phase langsamerer Repolarisation (langsames Nachpotential) deutlich zu erkennen. C und D: Vergleich der hyperpolarisierenden Potentiale während einer spontanen Strychninwelle und jeweils 15 mV im Anschluss an Depolarisationswellen. In C wie auch in 8 a sind die steile Repolarisation und die gleichmässigen Praepotentiale während der Strychninvergiftung zu erkennen.

nach Reizung unspezifischer Thalamuskern entspricht (Abb. 6), zeigt die bei stärkerer Polarisation sichtbare zweite Phase der Repolarisation einen langsameren Ablauf von mehr als 100 msec mit einer Abfallszeitkonstanten von 35 - 55 msec. Durch Doppelreizung wird erkenntlich, dass zu keiner Zeit trotz der sich den Depolarisationen anschliessenden Hyperpolarisationen eine absolute Hemmung für einen nachfolgenden 2. orthodromen Reiz besteht, auch wenn dieser während der Repolarisation appliziert wird, sehr im Gegensatz zu einer stark angestiegenen Reizschwelle für die Spikeauslösung bei Anwendung depolarisierender Reize durch die Mikroelektrode während der gleichen Repolarisationsphase. Wird durch einen Doppelreiz eine 2. Depolarisationswelle ausgelöst, so nimmt ferner deren 2. Repolarisationsphase an Dauer und Amplitude zu.

Dass aber den Hyperdepolarisationen keine allgemeine Störung der Na^+ -Inaktivierung zugrunde liegt, ist an der völlig normalen Repolarisation nach spontanen Spikeentladungen zu erkennen (Abb. 8 b, A, Beginn der Registrierung). Nur während des gleichzeitigen Ablaufes einer Strychninwelle im ECG treten die Inaktivationsprozesse auf. Werden zwischen zwei Strychninwellen durch starke Auswärtsströme von ca. 1×10^{-9} A Depolarisationen der Membran herbeigeführt, die gleich hohe Entladungsraten bedingen wie sie auch während der Hyperdepolarisation synchron mit der Strychninwelle auftreten (100 - 500/sec), dann zeigt das Membranpotential keine Tendenz, die kritische Schwelle exzessiv zu überschreiten. Der Vorgang der kathodalen Depression ist nur durch eine synaptische Aktivierung der Zelle auszulösen.

Durch die bereits beschriebenen spontanen Änderungen des Membranpotentials kann es zu 1 - 2 sec dauernden Abnahmen des Membranpotentials mit entsprechend hoher Entladungsrate kommen. Diese Dauerdepolarisation wird entweder durch

spontane Repolarisationen oder durch Hyperpolarisationen unterbrochen, die einer Strychninwelle und der sie begleitenden Depolarisationen folgen.

d) Amplitudenänderungen hyperpolarisierender Potentiale während künstlicher Verstellung des Membranpotentials

Während die Strychninapplikation eine Prüfung der Theorien der synaptischen Verknüpfung mit hemmenden Interneuronen und der chemischen Blockierung hemmender Überträgerstoffe erlauben sollte, können hyperpolarisierende Potentiale auch durch künstliche Verstellungen des Membranpotentials einer weiteren Analyse unterzogen werden. Nach den Untersuchungen von COOMBS und Mitarbeiter (1955) liegt das IPSP-Gleichgewichtspotential des Motoneuron bei ca. -80 mV, d.h. dass IPSPs bei einem künstlich herbeigeführten Membranpotential von -80 mV nicht mehr zu beobachten waren, bei stärkerer Polarisation sogar einen depolarisierenden Verlauf zeigten, in ihren Versuchen aber bei -40 mV eine Amplitude von mehr als 10 mV hatten. Durch depolarisierende intrazelluläre Reize herbeigeführte Reduzierungen des Membranpotentials müssten also eine Zunahme der Amplitude der hyperpolarisierenden Potentiale bewirken, hyperpolarisierende durch die hierdurch hervorgerufene Zunahme des Membranpotentials eine Abnahme - oder sogar eine Potentialumkehr. Es muss hier vorausgeschickt werden, dass es bei der bisherigen Verwendung von nur einer Mikroelektrode zur gleichzeitigen Registrierung und Stromapplikation nicht gelang, ohne Polarisationen an den Mikroelektroden Ströme grösser als 2×10^{-9} A anzuwenden. Die dadurch aufgezwungenen Änderungen des Membranpotentials betrugen selten 20 mV, daher wurde auch das Gleichgewichtspotential von -80 mV nicht überschrit-

ten und keine Umkehrungen der hyperpolarisierenden Potentiale in depolarisierende beobachtet. An 23 Neuren wurden über längere Zeit während der Reizung des spezifischen Thalamuskerns mit Frequenzen zwischen 2 und 5 c/sec, im unbehandelten Präparat oder nach Strychnisation der Hirnrinde, gleichzeitig de- oder hyperpolarisierende Ströme durch die Mikroelektrode appliziert. Hierbei zeigten bei 15 Neuren die hyperpolarisierenden Potentiale das erwartete Verhalten. Bei künstlicher Depolarisation war zwar die Amplitudenzunahme der hyperpolarisierenden Potentiale nur sehr gering oder fehlte teilweise (Abb. 9 b, A), dagegen konnten künstliche Polarisierungen zum Verschwinden der durch Thalamusreizungen ausgedösten Hyperpolarisationen führen (Abb. 9 b, B).

Acht der untersuchten 23 Neuren zeigten dagegen besonders bei depolarisierenden Reizen ein abweichendes Verhalten. Künstliche Verkleinerung der Membranpolarisation führte bei diesen Zellen nicht zu einer Amplitudenzunahme der hyperpolarisierenden Potentiale, sondern häufig zu einer Abnahme (Abb. 9 a, A - C). Eine Auswertung eines solchen Experimentes zeigt die Graphik der Abb. 9 a. Es bewirkt die künstliche Verstellung des Membranpotentials von -62 mV auf -55 mV eine Abnahme der Amplitude der hyperpolarisierenden Potentiale von 15 auf 11 mV. Ähnliche Vorgänge sind im Vergleich der Zeilen A und C der Abb. 9 a erkennbar: Bei langanhaltender Depolarisation durch einen Auswärtsstrom nimmt die Amplitude der durch Thalamusreize ausgelösten hyperpolarisierenden Potentiale ab. Derartige Abweichungen dieser Potentiale vom Verhalten der IPSPs zeigen ähnliche Versuche während einer Rindenstrychnisation (Abb. 9 b, C). Die Ausschnitte zeigen jeweils den Reizeinbruch des Thalamusreizes, der zur Auslösung einer Strychninwelle im ECG und zu einer Depolarisationswelle an der Zellmembran führte. Links die Kontrollregi-

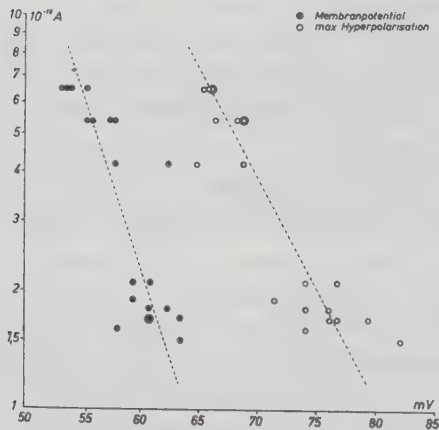
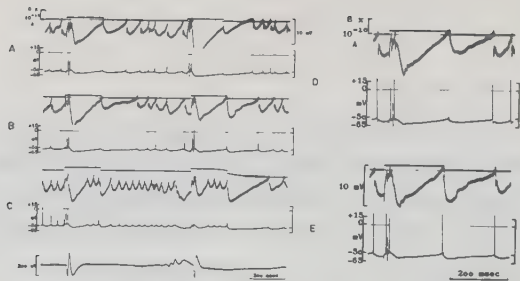


Abb. 9 a und b:

Veränderungen der hyperpolarisierenden Potentiale nach Reizungen im spezifischen Thalamuskern durch künstliche Verstellung des Membranpotentials. In allen Versuchen wurden jeweils 15 msec nach Beginn eines 150 msec dauernden de- oder hyperpolarisierenden Reizes Thalamusreize appliziert.

a: Bisweilen wurde synchron mit diesen Reizen eine langdauernde Polarisation durchgeführt (9 a, C). Es zeigt sich in A - C, dass ein Auswärtsstrom von max. 7×10^{-10} A, der eine Depolarisation von 5-8 mV auslöst, zu einer Amplitudenabnahme der hyperpolarisierenden Potentiale führen kann. Die Vergrößerungen in D und E zeigen ferner, dass dem Ende des Stromflusses ebenfalls Repolarisationen folgen, deren Amplitude den hyperpolarisierenden Potentialen gleichen können. Die darunter befindliche Graphik zeigt einen weiteren Versuch, in dem ebenfalls bei künstlicher Verringerung der Membranpolarisation die Amplitude der hyperpolarisierenden Potentiale abnahm.

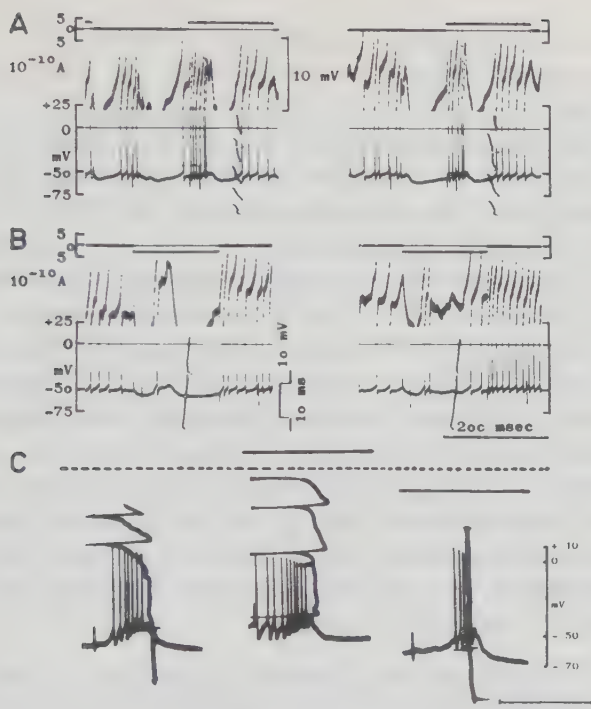


Abb. 9 b:

Während depolarisierender Reize in A nimmt die Amplitude der hyperpolarisierenden Potentiale verglichen mit den vorangegangenen Kontrollreizen leicht zu, während hyperpolarisierender Reize (B) dagegen kommt es zu einem Verschwinden der Hyperpolarisationen. C zeigt einen ähnlichen Versuch während einer Strychninvergiftung. Links einen Kontrollreiz. In der Mitte, während eines depolarisierenden Reizes von 6×10^{-10} A, nimmt die Amplitude der der Depolarisationswelle folgenden Hyperpolarisation ab, im rechten Ausschnitt, bei einem Einwärtsstrom von 8×10^{-10} A dagegen zu. In den Bildern 9 a, A - E und 9 b, A und B sind jeweils in der oberen Reihe die Membranregistrierungen mit grösserer Empfindlichkeit und einer Zeitkonstanten von 250 msec aufgezeichnet.

strierung, in dem senkrecht aufgezeichneten Strahl ist der gleiche Vorgang mit grösserer Verstärkung und schnellerer Kippablenkung registriert. Im mittleren Ausschnitt, bei einem depolarisierenden Reiz von 6×10^{-10} A kommt es zu einer anhaltenden hochfrequenten Entladung und als Folge des Thalamusreizes zu einer zusätzlichen Depolarisationswelle. Die nachfolgende Hyperpolarisation ist deutlich verringert. Es fiel auf, dass trotz des weiterfliessenden relativ starken Auswärtsstromes und der geringen Hyperpolarisation die Spikeauslösung wie üblich für etwa 200 msec nach dem Reiz blockiert war. Im rechten Ausschnitt der gleiche Vorgang während eines 8×10^{-10} A Einwärtsstromes. Das Membranpotential ist vergrössert, die Spikelatenz verlängert, was an dem Fehlen von Spikeentladungen in der schnellen senkrechten Registrierung zu erkennen ist. Auf die mit Verzögerung ausgelöste Depolarisationswelle folgt ein ausgeprägtes hyperpolarisierendes Potential, dessen Amplitude deutlich grösser ist als die während des Kontrollreizes.

Ein weiterer Befund während intrazellulärer Reizungen ist aber eine häufig einsetzende Hyperpolarisation, die dem Ende des depolarisierenden Stromflusses folgt. Die Abbildungen 9 a, D und E zeigen diese Polarisationen nach Absetzen des Reizes. Während in D nur eine geringe Hyperpolarisation folgt, addiert sich in E dieser Vorgang mit der Repolarisation einer Spikeentladung; die hierdurch einsetzende Hyperpolarisation überschreitet die Amplituden von hyperpolarisierenden Potentialen nach einem vorangegangenen Thalamusreiz. Ähnliche Vorgänge sind in A bis C sichtbar, ferner in Abb. 9 b, A links.

III. Die Beziehungen der postsynaptischen Potentiale zu synchronen ECG-Potentiale

Wie eingangs berichtet, sind durch die intrazellulären Ableitungen aus Einzelzellen die Voraussetzungen gegeben, die

Theorie bezüglich eines Zusammenhanges zwischen PSPs und den ECG-Potentialen zu überprüfen. Allerdings ist zu erwarten, dass zwischen der Registrierung des Potentialablaufes einer Einzelzelle und dem ECG, das die Aktivität eines sehr grossen Kollektiv von benachbarten Zellen darstellt, nicht immer einfache Beziehungen bestehen können, zumal beide Ableiteorte etwa 2 mm voneinander entfernt sind. Während Phasen besonderer Synchronisation, wie sie durch rhythmische Reizungen verschiedener Afferenzen ausgelöst werden können, sind die Beziehungen enger, während der Spontanaktivität dagegen häufig nur sehr lose. Es wurde deshalb der Versuch unternommen, zunächst während dieser Synchronisationsstadien die Beziehungen zwischen langsamen Veränderungen des Membranpotentials und synchronen ECG-Potentialen bestimmter Polarität zu untersuchen.

Besonders enge Beziehungen zwischen beiden Signalen liegen beim Strychninkrampf vor. Das ECG-Potential besteht wie beschrieben aus einer positiven Primärwelle, die bisweilen fehlen kann, einer darauf folgenden grossen negativen Welle, der sich sehr häufig eine positive Nachwelle langer Dauer anschliesst. Synchron mit diesen ECG-Abläufen findet eine Membrandepolarisation statt, die zeitlich mit der positiven Vorwelle zusammenfällt und meist beendet ist, wenn die negative ECG-Wellen ihren Gipfel erreicht hat. Die anschliessende Membranhyperpolarisation fällt zeitlich mit dem abfallenden Teil der negativen Welle und häufig mit dem gesamten Ablauf der positiven Nachwelle zusammen (Abb. 8 a und b). Diese Beziehungen sind die engsten, die bisher zu beobachten waren.

Das ECG-Potential während des augmenting ist ebenfalls triphasisch. Es beginnt immer, als typischer Unterschied zum recruiting, mit einer positiven Primärwelle relativ konstanter

Amplitude, der sich eine negative Welle wachsender Amplitude anschliesst. Dieser folgt eine positive Nachwelle. Die primären Zellentladungen finden während der positiven ECG-Welle statt. Bei hoher Reizintensität oder bei Einzelreizen folgt auf diese primäre Zellentladung eine Hyperpolarisation, die mit der negativen ECG-Welle zeitlich übereinstimmt (Abb.7). Dieser Befund führte zu grossen Schwierigkeiten in der Interpretation der Bedeutung negativer ECG-Wellen, da negative ECG-Wellen während des recruiting mit einer Depolarisation, während des augmenting hingegen scheinbar mit einer Hyperpolarisation zeitlich zusammenfielen (LUX und KLEE, 1962). Es zeigt sich, dass bei der Wahl einer optimalen Reizfrequenz von 4 - 7 c/sec und schwellennaher Reizintensität auch während des augmenting eine Depolarisation, und zwar eine 2. Depolarisationswelle, synchron mit dem negativen ECG-Potential ablaufen kann. Derartige sekundäre Depolarisationswellen waren zuerst nach Reizung des N. caudatus beschrieben worden (KLEE und LUX, 1962).

Spontane negative Spindelwellen und auch solche, die als Nachwellen auftreten, z.B. nach einem Caudatum-Einzelreiz, zeigen synchron mit den negativen ECG-Wellen Membrandepolarisationen, die dem recruiting entsprechen.

Die antidromen Entladungen der Retzschen Zellen finden ebenfalls während einer positiven Phase des ECG-Potentials statt, während die bisweilen nachfolgenden orthodromen Depolarisationen synchron zu der sich anschliessenden negativen ECG-Welle verlaufen.

Wenn man daher eine positiv-negativ-positive Sequenz des ECG-Ablaufes etwas idealisierend als das 'typische' evoked potential ansieht, kann man diesen Oberflächenpotentialen folgende Vorgänge an den Membranen der grösseren Rindenzellen zuordnen: Die positive Primärwelle signalisiert nicht nur die elektrotonische Ausbreitung erregter afferenter Fasern,

sondern fällt gleichzeitig mit einer Depolarisation dieser Zellen zusammen. Geht dann das Oberflächenpotential zur Negativität über, können entweder Repolarisationen (Abb. 3b A) und Hyperpolarisationen beginnen (Abb. 7, A), oder es kann nahezu synchron mit der negativen Welle eine weitere Depolarisation einhergehen (Abb. 3 b, C, 4). Diese Depolarisationen können entweder, wie im recruiting, die gleiche Dauer wie die ECG-Welle haben, oder aber nur bis zum Gipfel der negativen Welle andauern, um dann ebenfalls in Hyperpolarisationen überzugehen. Diese Hyperpolarisation hält dann auch während der positiven Nachwelle an und hat sehr häufig einen auffallend übereinstimmenden Zeitverlauf (Abb. 4, 8 a und 8 b).

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen der sogenannten Synchronisation und Desynchronisation des ECG und der Entladungsrate bzw. der Höhe des Membranpotentials? Die Abbildung 4 zeigt, dass sowohl bei einem frequenten EEG kleiner Amplitude eine starke Membranpolarisation und eine sehr geringe Entladungsrate bestehen kann, als auch bei einer arousal-Reizung in der Formatio reticularis (A - C und G - H). Werden dagegen durch rhythmische Thalamusreize augmenting-Antworten ausgelöst, also ein sogenanntes synchronisiertes EEG hervorgerufen, dann nimmt die Entladungstätigkeit zu, das Membranpotential rhythmisch ab. Aber dennoch kann nicht behauptet werden, dass ein desynchronisiertes EEG in der motorischen Rinde immer mit einer Zunahme des Membranpotentials verbunden ist; werden Reizungen gleicher Frequenz in unspezifischen Thalamuskernen durchgeführt, die im EEG ebenfalls zu einem arousal-Effekt führen, so nimmt das Membranpotential ab, wenn auch die Entladungsrate nicht immer entsprechend dieser Abnahme zunimmt (LUX und KLEE, 1962).

Die Frage nach der Entstehung des EEG birgt in sich nicht nur

die Frage nach den Potentialquellen sondern auch die nach der zeitlichen Gliederung der Potentialabläufe, nach dem Ursprung der EEG-Rhythmen. Neben der Annahme thalamo-corticaler Erregungskreise wurden besonders rebound-Phänomene in der Art von Kippschwingungsvorgängen (SELBACH, 1949) für die rhythmischen Vorgänge verantwortlich gemacht. So zeigen z.B. Membranpotentialänderungen der Pyramidenzellen des Ammonshornes einen derartigen rebound-Charakter, wobei Depolarisationen von Hyperpolarisationen gefolgt werden, diese aber ihrerseits in Art einer Kippschwingung zu weiteren Depolarisationen führen (KANDEL und Mitarb., 1961). Der für das Ammonshorn typische θ -Rhythmus scheint mit derartigen Depolarisationen, die in den Inaktivitionszustand führen, einherzugehen. ANDERSEN (1965) konnte gleiche Vorgänge auch aus Neuren im Thalamus registrieren und ist daher der Ansicht, dass ähnliche Prozesse zur Entstehung des α -Rhythmus beitragen.

Der Spontanrhythmus der durch Nembutal narkotisierten Katze liegt im Bereich von 4 - 7 Hz, wie auch die Bestimmungen optimaler Reizfrequenzen für das recruiting und augmenting zeigen. Ein derartiger Rhythmus zeigt Periodenintervalle von ca. 200 msec, eine Zeit, wie sie die hyperpolarisierenden Potentiale in der Regel aufweisen. Somit dürften zweifelsohne diese Hemmungspotentiale massgeblich an der zeitlichen Gliederung der Erregungsvorgänge beteiligt sein. Aus der Abbildung 10 ist allerdings ersichtlich, dass keine rebound-Vorgänge zur Rhythmusbildung an den Rindenzellen in Betracht gezogen werden müssen. Es folgen den durch Reizung im unspezifischen thalamischen System ausgelösten Depolarisationswellen keine Hyperpolarisationen, es tritt nur eine Repolarisation bis zur ursprünglichen Höhe des Membranpotentials ein. Die mit grosser Regelmässigkeit jeweils etwa 250 msec nach dem Reiz auftretenden Depolarisationswellen entwickeln sich

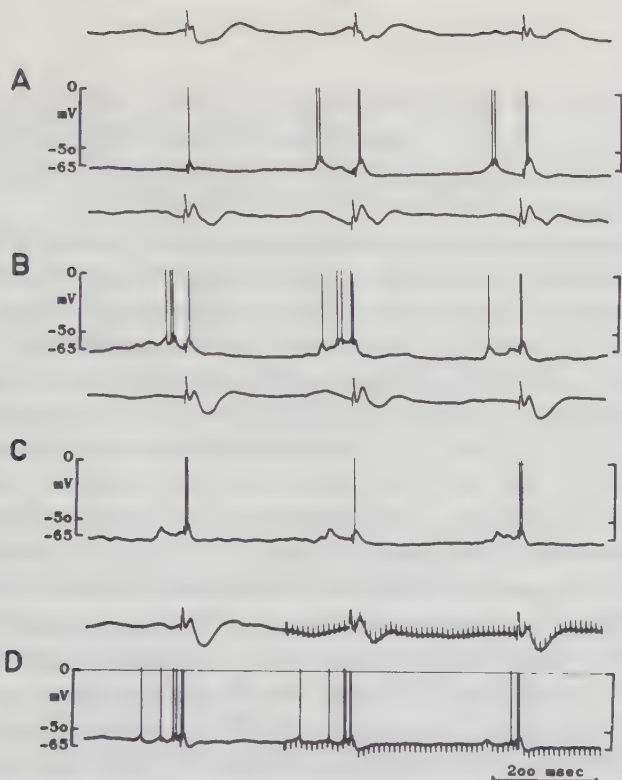


Abb. 10:

Beziehungen zwischen den langsamen Veränderungen des Membranpotentials und dem ECG a: 3/c-sec-Reizung des N. ventr. med. thalami führt zu kurzdauernden Depolarisationswellen, die nach jeweils 250 msec von spontanen Depolarisationswellen gefolgt werden. Sie führen nicht immer zu Spikeentladungen (C), zeitweise auch zu langdauernden Depolarisationen (B). Bei gleichzeitiger 100 c/sec-Reticularis-Reizung wird die Spontanität zwischen den Reizantworten reduziert (D).

somit bei einer stabilen Membranpolarisation nicht als Gegenregulation zu einer vorangegangenen Hyperpolarisation, vielmehr scheint es sich um den Effekt einer dem recruiting ähnlichen thalamo-corticalen Erregung zu handeln.

In diesem Experiment müsste man die gewählte Reizfrequenz als nicht optimal bezeichnen; weder ECG noch Zellverhalten zeigen ein Recruitieren. Dies dürfte durch das zu gross gewählte Reizintervall bedingt sein, der folgende Reiz fällt nicht mit der dem vorangegangenen Reiz nachfolgenden spontanen Depolarisation zusammen und kann nicht mit dieser fusionieren. Nur der 2. Reiz in B erfüllt in etwa diese Bedingung und tatsächlich ist auch die Amplitude der negativen ECG-Welle hier am grössten. Adererseits sind in diesem Experiment die spontanen Depolarisationswellen durch das grössere Reizintervall überhaupt nur sichtbar. Hinweise auf diese Bedeutung "spontaner" bzw. sekundär durch die Reizung angeregter Depolarisationsvorgänge für die recruiting- und augmenting-Antwort ergeben auch Versuche, in denen eine Reizserie vorzeitig abgebrochen wird, aber dennoch für mehrere Perioden den Reizeffekten ähnliche Erregungs- und Hemmungsvorgänge weiterbestehen. Ferner ergibt die Messung der Abfallszeitkonstante, dass diese "spontanen" Depolarisationswellen im Zeitverlauf den recruiting-Potentialen gleichen. Werden bei geringerer Membranpolarisation 100 c/sec-Reize in der Formatio reticularis appliziert, so nimmt nicht nur das Membranpotential zu, sondern gleichzeitig wird die Spontanaktivität zwischen den Reizantworten erheblich reduziert (Abb. 10 D).

IV. Besprechung der Ergebnisse

a) Erregung und Hemmung von Rindenneuren

Erregungs- und Hemmungsvorgänge von Nervenzellen sind zuerst an Motoneuren im Rückenmark von Katzen (BROCK und Mitarb., 1952, FRANK und FUORTES, 1956) und Kröten und Fröschen (ARAKI und Mitarb., 1953, MACHNE und Mitarb., 1959) untersucht und beschrieben worden. Daher sollen die Unterschiede, die die Zellen der motorischen Hirnrinde zu jenen im Rückenmark zeigen, beschrieben werden.

Histologisch unterscheiden sich diese Zellen zunächst durch ihre Grösse; während die Pyramidenzellen der Rinde einen Durchmesser von etwa 30 μ zeigen, sind Motoneuren zwischen 50 und 70 μ gross. Ferner ist die Anordnung der Dendriten unterschiedlich. Im Gegensatz zu den zahlreichen Dendritenstämmen, die sich bereits in der näheren Umgebung des Motoneuron verzweigen, sind die beiden Stammdendriten der Rindenneuren senkrecht zur Rindenoberfläche angeordnet. Der apikale Dendrit steigt etwa 1 mm senkrecht zur Oberfläche auf, wo er sich tangential verzweigt, der basale Dendrit verläuft senkrecht in Richtung zum Marklager, wo er sich gleichfalls, wenn auch weniger ausgedehnt, verzweigt. Diese, im Vergleich zum Zelldurchmesser gewaltige Ausdehnung der Zelloberfläche durch die Dendriten, die ihrerseits mit synaptischen Kontakten übersät sind (10^3 - 10^4 Synapsen allein an den Dendriten), ermöglicht eine grössere Konvergenz verschiedenster Afferenzen, als sie bei einem Motoneuron möglich ist. Hinzu kommt eine in Schichten gegliederte Aufzweigung der Afferenzen aus dem Thalamus, die dadurch einmal bevorzugt mit den Zellkörpern, in anderen Schichten aber nur mit deren Dendriten Kontakt aufnimmt. Diese schichtförmige Verteilung thalamischer Affe-

renzen wurde von LORENTE DE NO (1949) beschrieben, wobei er die in einem relativ dichten Filz in der III. und IV. Schicht verzweigenden praesynaptischen Fasern als "spezifische" Afferenzen bezeichnete, andere dagegen, die sich in nahezu allen Schichten verzweigen, als "unspezifische". Während von den spezifischen Fasern dieser Anordnung wegen anzunehmen wäre, dass sie unter anderem auch direkt an den Zellkörpern der Pyramidenzellen der III. und V. Schicht endigen können - von denen im besonderen die beschriebenen Registrierungungen stammen - würden sich die unspezifischen Fasern über die gesamte Ausdehnung der Neuren, das bedeutet aber hauptsächlich über die Dendriten, verteilen. Als Ursprungskern der spezifischen thalamischen Affferenz für die motorische Rinde, der, wie bereits beschrieben, durch terminale Degeneration genau lokalisiert werden kann, ist der hintere Pol des lateralen Ventral kernels anzusehen (HASSLER, 1949). Weitaus ungeklärt ist hingegen der Ursprungsort und der Faser Verlauf der genannten unspezifischen Afferenzen. Es ist anzunehmen, dass die sogenannten unspezifischen Kerne des Thalamus, also jene, die nach Rindenabtragung keine Degeneration zeigen, mit diesen Fasern in Verbindung stehen. Wie aber Erregungen dieser Kerne weitergeleitet werden, ob vielleicht sogar unter Zwischenschaltung der spezifischen Fasern, ist noch nicht geklärt. Eine Reihe von Tatsachen und experimentellen Befunden sprechen für die erstmals von HASSLER (1950) geäußerte Annahme, dass das strio-pallidäre System eine massgebliche Zwischenstation ist. CHANG äusserte bereits 1952 die Ansicht, dass unterschiedliche EEG-Potentiale, die nach Reizung der bulbären Pyramide und spezifischer und unspezifischer Thalamuskern zu beobachten sind, durch die unterschiedliche Lokalisation der erregten Synapsen an den Nervenzellen bedingt seien, dass es also von grosser Bedeutung wäre, ob überwiegend die axosomatischen oder axo-dendritischen Synapsen einer Zelle aktiviert werden.

MORISON und DEMPSEY hatten 1942 entdeckt, dass eine rhythmische Reizung mit Frequenzen von 6 - 12 c/sec im spezifischen Thalamuskern die beschriebenen augmenting-Antworten auslöst, eine solche in den unspezifischen Kernen dagegen die recruiting-Antworten. Beiden Potentialfolgen gemeinsam ist, dass sie ein deutliches An- und Abschwollen der Amplituden zeigen, wodurch sie grosse Ähnlichkeiten zum spontanen EEG und dem entsprechenden Verhalten der α -Wellen besitzen. Die wichtige Rolle des unspezifischen thalamischen Systems, das seinerseits in Verbindung mit dem aktivierenden System der Formatio reticularis steht, wird nun darin gesehen, dass es durch Änderungen seiner Aktivität den Erregungszustand der Hirnrinde steuert und zwar durch seine diffuse Verteilung im Gegensatz zu den spezifischen Projektionssystemen die gesamte Hirnrinde.

Bereits RAMON Y CAJAL (1911) hatte histologisch axo-somatische und axo-dendritische Synapsen unterschieden. Elektronenoptisch konnte GRAY (1961) zwei Typen wahrscheinlich chemischer Synapsen beobachten, die er als Typ I und II bezeichnete, und die sich hinsichtlich der Grösse des synaptischen Spaltes und des Durchmessers der subsynaptischen Membran unterscheiden. Der Typ I findet sich bei Rindenzellen nur an den sporenartigen Auswüchsen der Dendriten und zeigt eine für Acetylcholin typische Färbereaktion, der Typ II hingegen findet sich am Zellsoma und den sporenfreien Teilen der Dendritenstümpfe, aber auch zwischen den Sporen. Es wird nun vermutet (ECCLES, 1964), dass der Typ I erregende, der Typ II hemmende Synapsen darstellt.

Zur Untersuchung der Bedeutung der Synapsenlokalisation stellt das Motoneuron des Frosches ein weitaus günstigeres Objekt dar, als das Rindenneuron der Katze, da seine Afferenzen separiert zu den Zellen ziehen. Fasern, die in der lateralen Säule des Rückenmarkes verlaufen, haben ausschliesslich axo-somati-

sche Kontakte, solche, die über die Hinterwurzeln eintreten, axo-dendritische. MACHNE und Mitarb. (1959) und KUBOTA und BROOKHART (1963) haben beim Frosch 3 Arten von EPSPs feststellen können, die durch Reizung der lateralen Säule, der Hinterwurzel und der zum Ableitungsort benachbarten Vorderwurzel auszulösen sind (LC-, DR- und VR-EPSPs). Das durch axo-somatische Synapsen ausgelöste LC-EPSP unterscheidet sich vom axo-dendritischen EPSP durch eine grössere Anstiegssteilheit, eine grössere Entladungswahrscheinlichkeit, durch eine geringere kritische Schwelle und durch einen rascheren Abfall, also durch eine kleinere Abfallszeitkonstante (6,5 gegenüber 10,5 msec). Das VR-EPSP hingegen, das nach Reizung der benachbarten Vorderwurzel auftritt, stellt ein besonders steiles und kurzdauerndes Potential dar, dessen Abfallszeitkonstante sich etwa dem der postsynaptischen Membran nähert (3,2 gegenüber 1,8 msec). Ein besonderer Unterschied zeigt sich im Verhalten der LC- und DR-, VR-EPSP bei künstlicher Verstellung des Membranpotentials. Während sich die Amplitude der LC-EPSP bei zunehmender Membranpolarisation vergrössert, wie es auch von den EPSPs des Motoneurons der Katze bekannt ist, zeigen sowohl DR- wie VR-EPSP keine Amplitudenänderungen. Diese Tatsache wird durch die Annahme erklärt, dass der Sitz der erregten Synapsen soweit vom Soma (als dem wahrscheinlichen Ableitungs- und Polarisationsort) entfernt ist, also an den Dendriten liegt, dass der am Soma applizierte Strom die EPSP-Generation an den Dendriten nicht beeinflussen kann.

Neben diesen Ergebnissen, die zum Verständnis der hier vorge-tragenen Befunde von besonderer Bedeutung sind, kommen ferner die theoretischen Überlegungen und Berechnungen, die RALL in den letzten Jahren mittels eines mathematischen Neuronenmodells erarbeitet hat (u.a. 1960, 1962, 1964). Auch seine Berechnungen zeigen, dass sich eine somanahe von einer so-mafernen Depolarisation durch unterschiedliche Anstiegs- und Abfallssteilheiten unterscheiden müsste. Messungen der Abfallszeitkonstanten könnten somit Rückschlüsse auf den Erregungsort des Neurons bei bestimmten Potentialänderungen zulassen.

Betrachtet man zunächst das Ruhepotential, Aktionspotential und Nachpotential von Rindenzellen der Katze, so zeigen sich gewisse Unterschiede zu den Werten, die vom Motoneuron des gleichen Tieres berichtet werden. In der Regel scheint die Membranpolarisation der Rindenzellen geringer zu sein und beträgt nur -40 bis -65 mV. Die Gründe dürften einmal darin liegen, dass kleinere Zellen häufig auch ein geringe-

res Membranpotential zeigen, wie z.B. Renshaw-Zellen (ECCLES und Mitarb., 1961), andererseits aber auch wegen ihrer geringeren Grösse eine grössere Schädigung der Membran durch die Punktion möglich wäre. Eine weitere Erklärung wäre, dass wegen der grösseren Zahl synaptischer Kontakte diese Zellen unter einem ständigen, überwiegend erregenden synaptischen Bombardement stehen, diese Dauerdepolarisation könnte die Abnahme des Membranpotentials bedingen. Daher ist auch die Differenz zwischen dem Ruhepotential und der kritischen Schwelle geringer, bereits Depolarisationen von 3 - 5 mV führen zu Entladungen.

Das Fehlen des A-B-Einbruchs während des Aktionspotentials deutet auf einen grösseren Sicherheitsfaktor für die Übertragung der überschwelligen Depolarisation des initialen Segments (als wahrscheinliche Triggerzone) zur Soma-Dendritenmembran als Ursprungsort des B. bzw. SD-Spikes hin. Dieser Befund wurde bereits von PHILLIPS (1956) berichtet, ebenso die Schwierigkeit, durch antidrome Doppelreize eine Trennung herbeizuführen (PHILLIPS, 1959). Während der A-B-Einbruch zumindest bei einer Verletzungsdepolarisation auftreten kann, konnte eine 3. Spikekomponente, wie sie von NELSON und FRANK (1964) am Motoneuron beobachtet wurde, niemals registriert werden. Ferner ist die Spikedauer der Rindenzellen deutlich kürzer als die der Motoneuren. Auch dies könnte auf den geringeren Durchmesser der Rindenzellen zurückzuführen sein, da andere kleinere Zellen, wie die Renshaw-Zellen und die Pyramidenzellen des Ammonshorns (KANDEL und Mitarb., 1961), Spikedauern von etwa einer Millisekunde zeigen.

Im Gegensatz zum negativen Nachpotential, das beim Motoneuron der Nachhyperpolarisation vorausgeht, zeigen Rindenzellen eine zunächst überschüssende Repolarisation, ein positives Nachpotential, gefolgt von einer depolarisierenden Nachwelle, der sich bisweilen, aber nicht regelmässig, eine

Nachhyperpolarisation anschliesst. Für dieses kurze depolarisierende Nachpotential wurde hier der Ausdruck 'depolarisierende Nachwelle' gewählt, weil er das Potential beschreibt, ohne eine Interpretation der zugrunde liegenden Mechanismen zu versuchen (wie z.B. der Ausdruck 'delayed depolarization', der zur Bezeichnung des gleichen Nachpotentials von GRANIT und Mitarb. (1963) und KERNELL (1964) benutzt wird. Allerdings sind depolarisierende Nachwellen von einigen Untersuchern auch am Motoneuron der Katze beobachtet worden (KOLMODIN und SKOGLUND, 1958, GRANIT und Mitarb., 1963, KERNELL, 1964), während ECCLES (1957) diese Phase des Nachpotentials ('the brief phase (about 2 msec to 6 msec) of depolarization that lies normally between the end of spike and the onset of the after-hyperpolarization') als ein negatives Nachpotential beschreibt, wie es auch von den Pyramidenzellen des Ammonshorns registriert wurde (KANDEL und Mitarb., 1961). Dagegen zeigen sich gleiche depolarisierende Nachpotentiale am Motoneuron der Kröte (ARAKI und Mitarb., 1953), Zellen der Clarkeschen Säule (CURTIS und Mitarb., 1958), Ganglienzellen des Sympathicus des Kaninchens (R.M. ECCLES, 1955) und des Frosches (NISHI und KOKETSU, 1960, BLACKMAN und Mitarb., 1963), und am Dehnungsrezeptor des Krebses (EYZAGUIRRE und KUFFLER, 1955). Sie sind stets in den bisherigen Untersuchungen von Rindenzellen registriert und beschrieben worden (PHILLIPS, 1956, 1959, LUX und KLEE, 1962, KLEE und LUX, 1962, LI, 1963, CREUTZFELDT und Mitarb., 1964). Die Erklärungen für das Auftreten dieser Nachwelle sind zahlreich. CURTIS und Mitarb. (1958) sehen in ihr, wie auch in der Zunahme der Abfallszeitkonstanten der EPSP, eine Folge des verzögerten Transmitterabbaus. Diese Theorie würde aber voraussetzen, dass die depolarisierende Nachwelle nur dann auftreten dürfte, wenn durch eine synaptische Erregung Transmittersubstanzen freigesetzt werden, also nach einer orthodromen Erregung; sie müsste nach einer antidromen Reizung fehlen. Für die Ganglien-

zellen des Sympathicus konnten BLACKMAN und Mitarb. (1963) nachweisen, dass diese Nachwelle tatsächlich nur nach orthodromer Reizung auftrat. Aber bei Rindenzellen sind diese Nachwellen auch nach antidromer Reizung zu beobachten (PHILLIPS, 1956, 1959), gleiche Verhältnisse sind an Motoneuren von Ratten und Katzen zu beobachten (GRANIT und Mitarb., 1963).

KOLMODIN und SKOGLUND (1958), die erstmals diese Nachwelle einer genaueren Analyse unterzogen, beschrieben bereits ihre Abhängigkeit von der Höhe des Membranpotentials. Bei geringerer Membranpolarisation nimmt die Amplitude der depolarisierenden Nachwelle zu, bei stärkerer Polarisation verschwindet sie. Wie die Abb. 2 b erkennen lässt, sind aber häufig die Änderungen des Membranpotentials zu gering, um das plötzliche Auftreten der Nachwelle zu erklären. GRANIT und Mitarb. (1963) konnten nun zeigen, dass die depolarisierende Nachwelle bei künstlicher Polarisationszunahme in eine negative Nachwelle übergehen kann. Sie entwickelten daher die Vorstellung, die Nachwelle stelle eine verzögerte Depolarisation dar und zwar würde durch den SD-Spike am Soma eine elektrotonische Depolarisation des Dendriten in einer Alles-oder-Nichts-Reaktion einsetzen. Während die Zellmembran nach dem Aktionspotential durch Na^+ -Inaktivierung und folgenden K^+ -Ausstrom bereits repolarisiert ist, dauert die Depolarisation des Dendriten an und ist durch die nach der Repolarisation auftretende depolarisierende Nachwelle erkennbar. Wie in Abb. 2 b, besonders in der Zeile A zu sehen, ist an Rindenzellen die depolarisierende Nachwelle keine Alles-oder-Nichts-Reaktion und zeigt auch nicht immer eine klare Abhängigkeit von der Grösse des Membranpotentials. Während des Ablaufes der ersten 4 Zellentladungen findet keine nennenswerte Veränderung des Membranpotentials statt, dennoch entwickelt sich erst im Verlauf dieser Entladungsgruppe die Nachwelle. Sie stellt somit nicht die unmittelbare Folge einer Spike-Entladung dar, vielmehr scheint es wahrscheinlich, dass längerdauerndere Vorgänge, die diesen Entladungsgruppen zugrunde liegen, Ursache ihres Auftretens sind. Bereits PHILLIPS (1961) forderte für das Rindeneuron zwei Quellen der Entladungstätigkeit: Ein Generatorpotential, das hauptsächlich durch die Erregung der Dendriten bestimmt wird, und einen Pacemaker, der durch Prozesse am initialen Segment gesteuert wird. Es zeigt nun nicht nur der Depolarisationsvorgang in der 2. Hälfte der Zeile B der gleichen Abbildung

erstaunliche Ähnlichkeiten mit einem Generatorpotential, wie es etwa nach Dehnung im Rezeptor des Krebses entsteht, sondern es könnte vermutet werden, dass entsprechende rhythmische Dendritenerregungen während der Spontanitätigkeit zum Einsetzen solcher Entladungsgruppen führen. Das Auftreten der depolarisierenden Nachwelle würde dann nicht so sehr eine rückläufige, nach der Spikeentladung einsetzende Dendritendepolarisation, als vielmehr eine bereits vorher be- und entstandene signalisieren. Das Einsetzen bzw. die Amplitudenzunahme dieser Nachwelle bei gleichem Membranpotential könnte ferner durch einen ionalen Prozess erklärt werden, der zu ähnlichen Resultaten an Nerven- und Muskelfasern führt. Wie FRANKENHÄUSER und HODGKIN (1956) an der Riesenfaser des Loligo und FREYGANG und Mitarb. (1964) an Muskelfasern des Frosches beobachten konnten, nimmt mit der Zahl der vorangegangenen Zellentladungen die Amplitude des zweiten, langsamen negativen Nachpotentials zu. Diese Tatsache wird dadurch erklärt, dass es bei repetierenden Entladungen zu einer Akkumulation von K^+ -Ionen in einem zwischen dem Zellinneren und dem Aussenmilieu gelegenen Kompartiment kommt, das dem elektronenoptisch sichtbaren Extrazellulär-raum entspräche. Der Anstieg der Nachpotentiale wäre daher eine Folge des erhöhten K^+ -Gehaltes im Aussenmilieu der Zellmembran. Hierdurch wäre das Auftreten der depolarisierenden Nachwelle nach vorangegangenen Zellentladungen ebenfalls zu erklären.

Ein Haupteinwand gegen die Hypothese von GRANIT und Mitarb. (1963), die Dendritendepolarisation sei die Quelle der Nachpotentiale an Motoneuren, der sich auch CREUTZFELDT und Mitarb. (1964) im Hinblick auf die Rindenzellen anschliessen, liegt in der Tatsache, dass derartige Nachpotentiale auch an Zellen auftreten, die nachweislich keine Dendriten besitzen. Das sind einmal die Ganglienzellen des Sympathicus, von deren Nachpotentialen bereits die Rede war, aber auch quergestreifte und glatte Muskelfasern, die ähnliche Nachpotentiale zeigen können (BULBRING und Mitarb., 1956, KURIYAMA, 1964).

Die Betrachtung der verschiedenen Spikekomponenten und Nachpotentiale geschah deshalb so ausführlich, weil aus ihnen Rückschlüsse auf die Vorgänge der Zellerregung möglich sind. So stellen sich die Fragen:

- 1) Welche Teile der Nervenzelle aktiv und passiv während der Entladung zur Potentialbildung beitragen.
- 2) Ob während der Erregung der Zelle, etwa das Axon und Soma gegenüber dem apikalen Dendriten, einen

temporären Dipol darstellt und die gesamte Zelle nicht isopotential ist.

- 3) Weiterhin, ob durch nicht synchrone Repolarisation der einzelnen Teile der Zelle eine etwa in den Dendriten noch bestehende Depolarisation rückläufig zu weiteren Entladungen führen kann.
- 4) Ob ferner nicht eine über die Dendriten einströmende Depolarisation wesentlicher an der Unterhaltung der Spontanitätigkeit beteiligt ist, als die über axo-somatische Synapsen ausgelöste.

Diese Fragen konnten bereits an strukturell günstigen oder der direkten Beobachtung zugänglichen Zellen untersucht werden, wenn sich auch die Ergebnisse in einigen Punkten widersprechen. Die Untersuchungen wurden u.a. am Motoneuron der Katze durchgeführt (FRANK und FUORTES, 1956, FATT, 1957, ECCLES, 1957), am Dehnungsrezeptor des Krebses (EYZAGUIRRE und KUFFLER, 1955, EDWARDS und OTTOSON, 1958, GRAMPP, 1963), an der Mauthner-Zelle des Goldfisches (FURSHPAN und FURUKAWA, 1962, FURSHPAN, 1964) und an Kolossalzellen von Schnecken (TAUC, 1962, TAUC und KANDEL, 1964).

Aus diesen und anderen Versuchen darf geschlossen werden, dass der Spike oder zumindest dessen A-Komponente, am nicht-myelinisierten Axonhügel entsteht. Ob allerdings die folgende B-Komponente ebenfalls nur am Axonhügel, oder aktiv auch an der Somamembran und der Membran der grossen Dendritenstämme entsteht, oder sich nur elektrotonisch dorthin ausbreitet, wird bereits unterschiedlich beantwortet. Systematische Untersuchungen der extrazellulären Potentialfelder in der Umgebung einer einzelnen erregten Zelle zeigten, dass während der Erregung die Gesamtzelle sich nicht isopotential verhält und die Depolarisation auch kleinere Dendritenverzweigungen erreicht. GRAMPP (1963) konnte am Dehnungsrezeptor beobachten, dass sich die Erregung innerhalb der Zelle mit einer Geschwindigkeit von 0,1 - 0,2 m/sec ausbreitet, ferner, dass synchron mit dem Ablauf der depolarisierenden Nach-

welle am Zellsoma in den Dendriten ein "vollausgebildeter Dendriten-Spike" zu registrieren ist. Dieser Befund würde die Vorstellung von GRANIT und Mitarb. (1963) über die überdauernde Dendritendepolarisation als Ursache der depolarisierenden Nachwelle unterstützen.

Wegen ihrer komplexeren anatomischen Verknüpfung, ihrer geringeren Grösse, die bisher eine Punktion mit zwei unabhängigen Elektroden zur genaueren Untersuchung physikalischer Membraneigenschaften nicht ermöglichte, und wegen der fehlenden optischen Kontrolle ist es noch nicht gelungen, die angeführten Fragen an Rindenzellen direkt zu untersuchen. Es ist lediglich möglich, gewisse Schlüsse aus den gewonnenen Registrierungen zu ziehen.

So liesse sich zu 1) vermuten, dass der im allgemeinen fehlende A-B-Einbruch und das Fehlen isolierter A-Spikes auf die aktive Beteiligung von Axonhügel und Soma- und Dendritenmembran an der Spikegenese hindeuten. Ob allerdings die während der Inaktivationsprozesse fehlenden Zeichen von Zellentladungen den Schluss zulassen, dass auch nur der Axonhügel unabhängig von der Somamembran Spikefolgen abfeuern kann, lässt sich aus methodischen Gründen hier nicht klären (WASHIZU und Mitarb., 1961).

Zu 2) deuten die etwa während der augmenting- und recruiting-Antwort im Rindenquerschnitt durch Ableitungen aus verschiedenen Tiefen zu beobachtenden Änderungen der Potentialform, besonders aber der Befund, dass sich in einer jeweils bestimmten Tiefe ein Isopotential findet (LI und Mitarb., 1956 a, 1956 b) darauf hin, dass auch die Rindenzelle während des Erregungsablaufes einen Dipol bildet. Gerade diese Tatsache dürfte wesentlich zur Ausbildung der EEG-Potentiale unterschiedlicher Polarität beitragen.

Zur Beantwortung von 3) kann nur die Beobachtung angeführt werden, dass bei Doppelentladungen, die im Gegensatz zum Motoneuron für Rindenzellen typisch sind, die kleinsten Spikeintervalle von ca. 2 msec Beziehungen zur ähnlichen Gipfellatenz der depolarisierenden Nachwelle zeigen. Daher besteht die Möglichkeit, dass bei erhöhtem synaptischen Druck diese Nachdepolarisation selbst in die Spikeauslösung überführen könnte (KLEE, 1965).

Die Frage 4) schliesslich lässt sich nur durch den Zeitverlauf der Erregungsvorgänge annähernd beantworten. Im Versuch werden zwar häufig, methodisch bedingt, die Zellentladungen durch reizausgelöste EPSPs eingeleitet, aber es sind besonders bei der Beobachtung des spontanen Erregungsablaufes Phasen zu unterscheiden, in denen die Zellentladungen nicht durch deutlich erkennbare EPSPs, sondern durch langdauernde und häufig auch langsam einsetzende und abklingende Abnahmen der Membranpotentiale ausgelöst erscheinen. Es könnten daher, synchron mit dem 5 c/sec-Rhythmus des EEG und den ihn begleitenden Erregbarkeitsschwankungen, in ähnlichen Intervallen durch Dendritendepolarisationen Impulsserien ausgelöst werden.

Nachhyperpolarisationen. Im Gegensatz zum Motoneuron zeigen Rindenzellen keine gleichmässigen Nachhyperpolarisationen (= positive Nachpotentiale), daher findet sich auch eine grössere Variation der Spikeintervalle. Nur bei spontaner oder künstlicher Dauerdepolarisation treten durch konstante Depolarisationen höhere Entladungsraten mit konstanteren Spikeintervallen auf, die durch gleichmässige Nachhyperpolarisationen unterbrochen werden (Abb. 2 b, E bzw. Abb. 9b, C). Bei der Besprechung der hyperpolarisierenden Potentiale

wird noch von der eventuellen Beteiligung dieser Nachpotentiale an den beobachteten Hyperpolarisationen die Rede sein. Negative Nachpotentiale, wie sie vom Motoneuron und von den Pyramidenzellen des Ammonshorns berichtet werden, scheinen besonders durch die Höhe des Membranpotentials bestimmt zu sein, wie es die Versuche von GRANIT und Mitarb. (1963) zeigen konnten. Daher sind sie, wegen der meist geringeren Membranpolarisation, nur selten an Rindenzellen zu beobachten (Abb. 4, B und C).

Excitatorische postsynaptische Potentiale. Wie die Befunde ergaben, wurden durch Reizung des spezifischen und unspezifischen Thalamuskernes und durch Reizung der Formatio reticularis drei unterschiedliche Arten von EPSPs ausgelöst. Diese Unterschiede zeigten sich in der Anstiegssteilheit, der Wahrscheinlichkeit einer Spikeauslösung durch Änderung der kritischen Schwelle und in unterschiedlichen Abfallszeitkonstanten. Besonders diese Verschiedenheiten des Potentialsabfalls erlauben es, bei Berücksichtigung der genannten Arbeiten von RALL, der Ergebnisse der Arbeitsgruppe von BROOKHART am Froschrückenmark und Befunden von CREUTZFELDT und LUX (1964), KLEE und OFFENLOCH (1964 a) und NACIMLENTO und Mitarb. (1964) an der Hirnrinde dafür Differenzen in der Synapsenlokalisation verantwortlich zu machen. So konnten CREUTZFELDT und LUX (1964) auch an Rindenzellen feststellen, dass bei künstlicher Vergrößerung der Membranpolarisation zwar die Amplituden der EPSPs nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes zunehmen, dagegen nicht die Amplituden der EPSPs nach Reizung der unspezifischen Kerne. Dieser Befund lässt ebenfalls annehmen, dass die EPSPs nach Reizung unspezifischer Thalamuskerns entfernt vom Zellsoma entstehen, also an axo-dendritischen Synapsen, solche nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes hingegen somanaher. Die in diesen Versuchen gefundenen Werte der EPSP-Abfalls- und der Membran-

zeitkonstanten stimmen in etwa mit denen von CREUTZFELDT und Mitarb. (1964) überein, besser aber noch mit den Ergebnissen von TAKAHASHI (1965) bzgl. der Membranzeitkonstanten (6,6 gegenüber 6,7 msec).

Weitaus grössere Schwierigkeiten bereitet die Deutung des steilen FR-EPSP nach Reizung der *Formatio reticularis*. Während die Abfallszeitkonstanten der EPSPs nach Reizung beider Arten von Thalamuskernen wenig (im augmenting-PSP) oder erheblich länger sind als die der postsynaptischen Membran (s. auch S. 30 und NACIMIENTO und Mitarb., 1964), ist bei den EPSPs nach *Reticularis*-reizung der gemessene Wert der Abfallszeitkonstante kürzer als der der Membran.

Daher muss zunächst geklärt werden, ob es sich bei den registrierten depolarisierenden Potentialen tatsächlich um excitatorische Potentiale entsprechend der allgemeinen Definition handelt. Wie gezeigt, treten sie mit der gleichen Latenz wie die durch Reiz ausgelösten Zellentladungen auf und zeigen unterschiedliche Amplituden, sind also keine Alles-oder-Nichts-Reaktionen. Aus diesen Gründen kann ausgeschlossen werden, dass es sich um zwei andere Arten von Potentialen handeln könnte. Dies betrifft einmal die sog. M.-Spikes. Hierbei handelt es sich um die bei antidromer Reizung bisweilen anstelle eines A oder AB-Spikes auftretenden steilen Potentiale von 2 - 5 mV und kurzer Dauer, von denen BROCK und Mitarb. (1953) annehmen, dass es sich um die Auslösung einer AoN-Reaktion mit konstanter Amplitude an einem der ersten Schnürringe des Axons handeln würde. Ferner kann ausgeschlossen werden, dass es sich um die 'fast prepotentials' (FPP) nach SPENCER und KANDEL (1961) handelt. Zwar stimmt mit ihnen der Zeitverlauf der FR-EPSPs sehr gut überein, aber die Autoren verweisen gerade auf eine ebenfalls konstante Amplitude dieser FPP, von denen sie annehmen, dass sie an der Bifurkation des apikalen

Dendriten - als eine Verstärkerzone - entstehen würden, zur Spikeentstehung führen und von ihnen in 25% der untersuchten Pyramidenzellen des Ammonshornes gefunden wurden. Diese Art der Potentiale und ihr Anteil an der Spike-generation ist bei Rindenzellen wesentlich geringer, im vorliegenden Untersuchungsmaterial wurden FFP nur in 1,5% der untersuchten Zellen gefunden. Ähnliche EPSPs, deren Abfallszeitkonstante erheblich kürzer als die der Membran sein dürfte, beobachteten ECCLES und Mitarb. (1961) in Renshaw-Zellen, ANDERSEN und Mitarb. (1964) in Zellen des N. cuneatus, MAGNI und WILLIS (1964) an Zellen der Formatio reticularis nach Reizung von Kollateralen, die zur motorischen Rinde aufsteigen. Hinzu kommen Befunde, die FURSHPAN (1964) an der Mauthner-Zelle des Goldfisches erheben konnte. Er registrierte nach Erregung der Synapsen des massiven lateralen Dendriten sowohl aus dem Dendritenstamm als auch aus dem Zellsoma ein sehr steiles und kurzdauerndes EPSP, das mit erheblicher Amplitudenabnahme elektrotonisch vom Dendriten in Richtung Soma weitergeleitet wurde, und das ferner häufig einen zweiten Gipfel wie die hier beschriebenen FR-EPSPs zeigte. FURSHPAN konnte wahrscheinlich machen, dass es sich bei der ersten Komponente der EPSPs um solche Potentiale handelt, die über sogenannte elektrische Synapsen weitergeleitet werden.

Unter elektrischen Synapsen versteht man Strukturen, die aus einer sehr dichten Anlagerung und Verdickung benachbarter Membranen bestehen, ohne dass die typischen Zeichen chemischer Synapsen, nämlich Vesikel und ein synaptischer Spalt sichtbar sind. Eine Annahme, dass ähnliche Mechanismen einer 'elektrischen' Übertragung an der Entstehung der FR-EPSPs beteiligt sein könnten, kann allerdings nur auf den Übereinstimmungen im zeitlichen Verlauf der FR-EPSP mit diesen beruhen. Hier müssten Prüfungen der Amplituden bei künstlicher Veränderung des Membranpotentials erst weitere Klarheit bringen. Es wäre zu erwarten, dass eine künstliche Polarisierung der Membran keine Amplitudenvergrößerung dieser EPSPs zur Folge hätte, da

elektrotonisch übertragene Potentiale im Gegensatz zu den durch chemische Vorgänge ausgelösten Potentialen keinem Gleichgewichtspotential zustreben. Bisher sind allerdings von keinem Untersucher derartige elektrische Synapsen an Rindenzellen elektronenoptisch gesehen und beschrieben worden.

Diese Befunde, besonders die relativ kurzen Latenzen von 3 - 5 msec, würden allerdings eine direkte Verbindung zwischen der *Formatio reticularis* und der Hirnrinde voraussetzen. Bekannt sind direkte absteigende Verbindungen durch Kollateralen der Pyramidenbahnzellen, die zur *Formatio reticularis* ziehen. Erstmals berichteten SCHEIBEL und SCHEIBEL (1965), dass sie in Golgi-Präparaten Fasern beobachten konnten, die direkt, ohne Umschaltung im Thalamus, von der *Formatio reticularis* zur Hirnrinde aufstiegen. Diese Befunde stehen im Gegensatz zur üblichen Vorstellung, dass die Verbindungen zwischen der *Formatio reticularis* und der Hirnrinde aus einem multisynaptischen Netzwerk bestünden, das von der *Formatio reticularis* bis zum Thalamus reicht und dessen Endstrecke thalamo-corticale Fasern bildet. Neurophysiologisch hatten bereits DENNERY und COMBS (1961) direkte Verbindungen wahrscheinlich machen können und MAGNI und WILLIS (1964) auch aufsteigende Kollateralen von Reticulariszellen in der motorischen Hirnrinde reizen können.

Augmenting- und Recruiting-Potentiale. So verschieden auch die Latenzen, Ansteigsteilheiten und Abfallszeitkonstanten der EPSPs nach Einzelreizen im spezifischen und unspezifischen Thalamuskern sind, die Mechanismen, die die Veränderungen zwischen einem evoked potential und einer augmenting- oder recruiting-Antwort bewirken, zeigen grösste Gemeinsamkeiten. Bei gleicher Reizfrequenz und nach annähernd gleicher Zahl vorangegangener Reize beginnt im ECG

das typische Anwachsen der negativen Potentiale, synchron mit der entsprechenden Zunahme und Veränderung der PSP. Während dann im recruiting die ausgelöste Depolarisationswelle die kritische Schwelle überschreitet und zu Zellentladung führt, tritt beim augmenting-PSP eine weitere 2. Depolarisationswelle auf, die im Verlauf der Reizserie sogar nach Blockierung der Primärantwort isoliert bestehen kann. Beobachtungen eines noch für einige Zyklen fortbestehenden Depolarisationsmusters trotz beendeter Reizserie und das isolierte Auftreten dieser Depolarisationswellen bei größerem Reizintervall (Abb. 10) legen folgende Erklärungen nahe:

Durch rhythmische Thalamusreize werden Prozesse angestoßen, die ebenfalls rhythmisch verlaufen und postsynaptisch Depolarisationswellen auslösen. Diese Prozesse müssen erst durch mehrere Reize aktiviert werden, die enge Begrenzung der 'optimalen' Reizfrequenz zeigt Ähnlichkeiten zu Resonanzerscheinungen. Der stärkste Reizeffekt für die Zunahme der negativen ECG-Komponente und für die Stärke der Membrandepolarisation ist dann erreicht, wenn sich der durch den Reiz ausgelöste Prozess mit einem durch den vorangegangenen Reiz mit entsprechender Verzögerung von 150 - 250 msec einstellende Nacheffekt 'spontaner' Depolarisationswellen summiert. Diese spontanen Depolarisationswellen zeigen Ähnlichkeiten zu den recruiting Potentialen; so entspricht z.B. die Abfallszeitkonstante der recruiting PSP (vergl. Abb. 10 und Abb. 3 a, B). Demzufolge erscheint es berechtigt, der 2. Depolarisationswelle im augmenting einen recruiting-Charakter zuzuschreiben. Entsprechend den Befunden von MACHNE und Mitarb. (1959) bei axo-somatischer und axo-dendritischer Erregung im Froschrückenmark, zeigen die 1. und 2. Depolarisationswelle des augmenting PSP unterschiedliche Anstiegssteilheiten, Latenzdifferenzen und

ferner eine bisweilen sehr deutliche Verstellung der kritischen Schwelle (Abb. 3 a, E, 3 b, B und C). Die Abfallszeitkonstante ist zwar länger als die der EPSP nach Einzelreizung des spezifischen Thalamuskernes, allerdings auch kürzer als die des recruiting Potentials. Eine Erklärung für diese Verkürzung wäre, dass durch eine der 1. Depolarisationswelle folgenden Hyperpolarisation, die von der 2. Depolarisationswelle überlagert ist, wie bei der Interaktion von EPSP und IPSP, die Abfallszeitkonstante verkürzt wird (ECCLES, 1957). Auch bei künstlicher Veränderung des Membranpotentials wird ersichtlich, dass sich die 2. Depolarisationswelle ähnlich einem recruiting verhält, da sich die Amplitude trotz Erhöhung der Membranpolarisation nicht verändert (LUX, 1965).

Es lässt sich allerdings nicht klären, ob es sich bei diesen rhythmischen Erregungen um Prozesse handelt, die sich nur innerhalb der Rinde entwickeln und lediglich durch die Thalamusreize aktiviert werden, oder ob hierzu ein geschlossenes thalamo-cortico-thalamisches System notwendig ist. Die Dauer der hyperpolarisierenden Potentiale von etwa 200 msec dürfte es begünstigen, dass bei der durch Nembutal narkotisierten Katze die optimale Reizfrequenz zur Auslösung der recruiting- und augmenting Antworten bei etwa 5 c/sec liegt. Für die Theorie, caudale Anteile des unspezifischen Systems würden ihre Erregungen unter Zwischenschaltung des extrapyramidalen Systems zur Rinde leiten (HASSLER, 1950), bieten sich Hinweise. Nach Reizung im rostral gelegenen N. ventr. med. thal. setzen die EPSP mit einer Latenz von 3 - 5 msec ein (Abb. 10), dagegen betragen die Latenzen nach Reizung des caudaleren Centre médian 10 - 25 msec, die Gipfel-latenzen bis zum Erreichen der kritischen Schwelle sogar

bisweilen 40 msec (Abb. 3 a, B). Hier könnten Hinweise für beträchtliche Unterschiede der Bahnlängen oder der Zahl synaptischer Stationen gesehen werden, sofern man gleiches Kaliber der Fasern und gleiche Synapsenlokalisation an den Rindenzellen annimmt.

Hyperpolarisierende Potentiale

a) Nach Thalamusreizungen

Die den Depolarisationswellen folgenden hyperpolarisierenden Potentiale von 200 msec Dauer stellen einen typischen Unterschied zwischen Rindenzellen und Motoneuren dar; bei den letzteren haben die inhibitorischen postsynaptischen Potentiale nur eine Dauer von 40 - 50 msec (ECCLES, 1957). Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass isolierte hyperpolarisierende Potentiale an Rindenzellen eine Ausnahme bilden und auch dann von einer geringen Depolarisation eingeleitet werden (Abb. 7 B, untere Kurve), dass sie aber in der Regel nur grösseren Depolarisationswellen folgen (Abb. 3 a, D, 2 b, E, 3 b, C, 4, 9 a und b). Dagegen können an Motoneuren durch Reizung der Ia-Fasern antagonistischer Muskeln IPSPs ausgelöst werden, denen keine Depolarisationen vorausgehen. Ferner werden IPSPs an Motoneuren durch antidrome Erregung unter Zwischenschaltung und Erregung der Renshaw-Zellen durch Axonskollateralen ausgelöst, im Gegensatz zur ersten Form der 'direkten' Hemmung als 'rekurrierende' Hemmung bezeichnet. Ein weiterer bekannter Hemmungsmechanismus im Rückenmark ist die sogenannte praesynaptische Hemmung (FRANK und FUORTES, 1957, ECCLES, 1964). Wie aus der Bezeichnung hervorgeht, kommt es hierbei zu keiner Hemmung durch Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran, sondern durch eine Depolarisation der praesynaptischen Fasern zu einer verringerten

Transmitterausschüttung an den Synapsen und damit zu einer Amplitudenabnahme der EPSPs. Die praesynaptische Hemmung zeigt eine Gesamtdauer von 200 msec und ein Maximum der EPSP-Hemmung nach 20 msec.

Auf Grund des noch heute in der Neuropharmakologie allgemeingültigen Postulates von DALE (1935), nach dem an sämtlichen terminalen Endigungen eines Neurons der gleiche Transmitterstoff freigesetzt wird, ist für alle hier beschriebenen Arten der Hemmung am Motoneuron die Annahme der Existenz von Interneuronen notwendig, die ihrerseits einen noch unbekannten hemmenden Überträgerstoff freisetzen sollen.

Es ergibt sich nun die Frage, ob die von den Rindenzellen abgeleiteten hyperpolarisierenden Potentiale tatsächlich direkte IPSPs darstellen, ob diese Hemmung überwiegend eine rekurrierende ist - oder eine praesynaptische, sofern nicht auch grundsätzlich andere Mechanismen beteiligt sind.

Zunächst muss festgestellt werden, dass bisher noch kein Bericht über Registrierungen von einer Klasse von Rindenzellen, die alle Charakteristiken eines hemmenden Interneuron zeigen, vorliegt. Derartige hemmende Interneuronen müssten während der Hemmung der hier beschriebenen Rindenzellen ihrerseits aktiv sein und durch hochfrequente Entladungssalven an den Rindenzellen für 100 bis 200 msec eine Hyperpolarisation auslösen. Allerdings glauben ANDERSEN und Mitarb. (1963) zumindest für das Ammonshorn eine rekurrierende Hemmung durch Registrierungen aus Korbzellen als den hemmenden Zwischenneuronen wahrscheinlich gemacht zu haben.

Eine andere Möglichkeit wäre die, dass die subsynaptische Membran auf den gleichen Transmitterstoff unterschiedlich reagiert, hierdurch entfiele die Notwendigkeit eines Zwischenneurons. So kann beispielsweise an den Ganglienzellen der Schnecke Azetylcholin in einer Klasse von Zellen eine Hyperpolarisation auslösen (H-Zellen).

bei den sogenannten D-Zellen hingegen eine Depolarisation (TAUC und GERSCHENFELD), 1962). Auch GRÜSSER und BRAVO-REY (1964) glauben, Hinweise für ähnliche Vorgänge an Motoneuren der Katze gefunden zu haben.

Wenngleich die Klärung dieser Voraussetzungen nicht möglich ist, sei doch versucht, Ähnlichkeiten der hyperpolarisierenden Potentiale zu Hemmungsvorgängen an anderen Zellen zu beschreiben. Wie künstliche Verstellungen des Membranpotentials zeigten, reagieren die hyperpolarisierenden Potentiale auf Veränderungen des Membranpotentials in ihrer Mehrzahl entsprechend den IPSPs (Abb. 9 b, A und B). Auch konnten PURPURA und SHOFR (1964) durch sehr starke Einwärtsströme (10^{-7} A!) in einem Fall eventuell die Umkehr eines IPSPs in depolarisierende Richtung erzielen. Allerdings ergibt sich hier die Frage, ob bei Benutzung einer Einzelelektrode zur gleichzeitigen Reizung und Ableitung die Verwendung so starker Ströme noch genaue Resultate ergeben kann. LUX (1965) konnte diesen Befund einer IPSP-Umkehr nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes durch gleichzeitigen Einwärtsstrom nicht bestätigen, vielmehr fand eine Überlagerung mit der 2. Depolarisationswelle des augmenting-PSP statt. KANDEL und Mitarb. (1961) berichten über eine Potentialumkehr der hyperpolarisierenden Potentiale bei Verwendung von KCl-Elektroden durch Cl^- -Einstrom, konnten allerdings durch künstliche Verstellung des Membranpotentials ebenfalls keine Umkehr des Potentials erzielen.

Befunde über ein entgegengesetztes Verhalten von Hyperpolarisationen während künstlichen Stromflusses, die den hier beobachteten entsprechen (Abb. 9 a, 9 b, C), wurden von NELSON und ERULKAR (1963) erhoben. Eine Zunahme der Repolarisation während eines applizierten hyperpolarisierenden Stromes - anstelle der erwarteten Abnahme - könnte bedeuten, dass es während dieser Phasen der hyperpola-

risierenden Potentiale zu einem Abfall des erregenden synaptischen Zuflusses käme. Dem entspräche eine Widerstandszunahme der Membran, die ihrerseits einen verstärkten hyperpolarisierenden Effekt des künstlichen Stromflusses bewirkt. TSUKAHARA und Mitarb. (1965) konnten an Zellen des N. ruber ebenfalls entsprechende Vorgänge nachweisen. Die Zellen dieses Kernes stehen unter einem erregenden synaptischen Bombardement durch Zellen des Deiterschen Kernes, die Neuren des letzteren Kernes können ihrerseits nach Reizung der Kleinhirnrinde durch IPSPs gehemmt werden. Durch diese Verknüpfung führt eine Reizung der Kleinhirnrinde indirekt durch Blockierung des erregenden Zuflusses zu hyperpolarisierenden Potentialen in Zellen des N. ruber. Durch gleichzeitige Injektion de- und hyperpolarisierender Ströme von bis zu 4×10^{-8} A konnten die Untersucher feststellen, dass das Gleichgewichtspotential dieser Hyperpolarisationen nicht dem von IPSPs, sondern vielmehr dem der EPSPs entspricht. Es führt in diesen Zellen der Fortfall der Erregung ('Disfacilitation') zur Zunahme des Membranpotentials.

Somit wären Mechanismen, die durch die Blockade der Erregung eine Form der praesynaptischen Hemmung darstellen, ebenfalls an der Auslösung der hyperpolarisierenden Potentiale beteiligt, wie sich überhaupt im Verlauf dieser Diskussion zeigen wird, dass die Frage, ob es sich bei diesen Hemmungen entweder um post- oder nur um praesynaptische Hemmungen handele, das komplexe Geschehen der neuronalen Verknüpfung gröblich vereinfachen und verfälschen würde. Folgen doch Hyperpolarisationen an Rindenzellen in der Regel vorangegangenen Depolarisationen und Spikeentladungen, so dass selbstverständlich auch die Prozesse der Nachpotentiale an diesen Repolarisationen beteiligt sind. Führt doch selbst das Abklingen einer Depolarisation nach intra-

zellulärer Reizung nicht nur zu einem langdauernden Stop der Spontanentladungen, sondern ausserdem zu Hyperpolarisationen, die denen nach Thalamusreizen in ihrer Amplitude entsprechen können (Abb. 9 a, D und E). Dies entspricht auch Befunden von ARAKI und Mitarb. (1961) über hyperpolarisierende Nachschwankungen nach künstlicher Zelldepolarisation und denen von ITO und OSHIMA (1962) über die Summation von Nachpotentialen an Motoneuren. Ferner fehlen bisher, hauptsächlich durch die methodischen Schwierigkeiten bedingt, systematische Untersuchungen über die Strom-Spannungs-Charakteristik der extrasynaptischen Membran der Rindenzellen. Es zeigen beispielsweise Ganglienzellen von Schnecken, die anscheinend keine hemmenden Synapsen besitzen, bei geringen Schwankungen des excitatorischen Druckes und damit des Membranpotentials allein durch spannungsabhängige Widerstandsänderungen erhebliche Veränderungen der Erregbarkeit (TAUC und KANDEL, 1964), die eine ausreichende Hemmung bewirken können. Allerdings lassen alle bisher durchgeführten Untersuchungen des Membranwiderstandes von Rindenzellen durch künstliche De- und Hyperpolarisation vermuten, dass sich der Membranwiderstand im bisher untersuchten und auch physiologisch bedeutsamen Spannungsbereich nahezu linear verhält (TAKAHASHI, 1965).

b) Strychninvergiftung

Bezüglich der Hyperpolarisationen nach Thalamusreizen wurde die Frage nach Analogien zur direkten Hemmung am Motoneuron durch Strychninvergiftung untersucht (KLEE, 1963). Entsprechend der Theorie von ECCLES (1957) blockiert Strychnin die Freisetzung des hemmenden Überträgerstoffes durch das hemmende Interneuron an der synaptischen Membran. Als Folge sinkt die Amplitude des IPSP auf mehr als 20% des

Kontrollwertes ab. Diese Untersuchungen nach Strychninvergiftung konnten somit darüber Auskunft geben, ob an Rindenzellen der gleiche hemmende Überträgerstoff wie am Motoneuron wirksam ist und in gewisser Weise auch darüber, ob diese Hemmung durch Interneuren bewirkt wird. Die Versuche zeigten, dass auch nach stärkerer Strychninvergiftung, die zum Auftreten spontaner Strychninwellen im ECG führt, die Amplitude der hyperpolarisierenden Potentiale etwa unverändert bleibt. Synchron mit jeder Strychninwelle im ECG entsteht an der Membran eine Depolarisationswelle, die von einer langdauernden Hyperpolarisation gefolgt wird. Die Dauer dieser Hyperpolarisationen ist sogar gegenüber der am nicht vergifteten Präparat deutlich verlängert (KLEE und Mitarb., 1965). Aus methodischen Gründen wurden allerdings diese Untersuchungen nie an der gleichen Zelle vor und nach einer Strychninapplikation vorgenommen, sondern nur die gemessenen Werte verschiedener Zellen verglichen. Ein Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Einen gleichen Befund erhoben ANDERSEN und Mitarb. (1963) und CRAWFORD und Mitarb. (1963) nach Untersuchungen der Hyperpolarisationen an Rinden-, Ammonshorn-, Thalamus- und Kleinhirnzellen. Diese Autoren zogen hieraus allerdings nur den Schluss, dass der hemmende Überträgerstoff in der Hirnrinde ein anderer sei, als der am Motoneuron.

Die erste Folgerung aus sämtlichen Befunden wäre zunächst die, dass die Strychninkrämpfe in der Hirnrinde nicht durch den Fortfall einer Hemmung zustandekommen, wie es bis dahin vermutet wurde. Bereits CLARE und BISHOP (1957) vermuteten, Strychnin steigere die Erregbarkeit der dendritischen Synapsen. Tatsächlich bewirkt Strychnin nach längerer Einwirkung nicht nur den recruiting- oder augmenting-PSPs vergleichbare Depolarisationswellen, sondern es kommt sogar zu einer Hyperdepolarisation, vergleichbar einem Inaktivationszustand. Derartige Prozesse sind von Pyramidenzellen des Ammonshorns bekannt (KANDEL und Mitarb., 1961), zeigen hier allerdings niemals ein Einsetzen von

Spikeentladungen auf dem absteigenden Schenkel dieser Potentiale, wenn das Membranpotential sich während der Repolarisation der kritischen Schwelle nähert (Abb. 8 b). Chemische Störungen der normalen Membranrepolarisation scheiden aus, da spontane Zellentladungen (Abb. 8 b, Beginn der Zeile A) eine normale Repolarisation zeigen. Vielmehr treten diese überschüssenden Depolarisationen nur dann auf, wenn im ECG eine Strychninwelle mit einer negativen Welle grosser Amplitude auftritt. Untersuchungen am Motoneuron von FUORTES und NELSON (1963) ergaben, dass sämtliche messbaren Membraneigenschaften im Krampfintervall unverändert sind. Da zudem die Abfallszeitkonstante der Strychnin-PSP denen der recruiting-PSP gleicht (15,9 und 15,2 msec), dürfte die Annahme von CLARE und BISHOP berechtigt sein, dass es sich beim Strychninanfall um eine Erregung des dendritischen Einganges handelt, vielleicht auch um Erregbarkeitssteigerungen praesynaptischer Elemente, wie von FUORTES und NELSON (1963) vermutet. Diesen explosionsartigen synchronisierten Entladungen folgen langdauernde Repolarisationen.

Es war beschrieben worden, dass sich im Ablauf dieser Repolarisationen nach Inaktivationsprozessen zwei Phasen unterscheiden lassen. Eine Phase gleicht im Zeitverlauf dem Repolarisationsbeginn bzw. dem Abfall der Depolarisation nach Reizung unspezifischer Thalamuskern. Die folgende zweite Phase hat hingegen eine Abfallsdauer, die wesentlich grösser ist als die jeder sonst an Rindenzellen auftretenden Prozesse - mit Ausnahme der hyperpolarisierenden Potentiale. Ausserdem zeigt sie in ihrer Dauer und Amplitude eine deutliche Summation bei Doppelreizungen, bisweilen mit einer Knickbildung und Verzögerung. Es erscheint erlaubt, diese beiden Repolarisationsphasen mit den sogenannten schnellen und langsamen Nachpotentialen zu vergleichen, die FREYGANG und Mitarb. (1964) nach frequenter Reizung und Entladung an den Muskelfasern des Frosches beobachteten. Auch hier findet man bei Entladungsintervallen von 5 bis 10 msec eine deutliche Summation der langsamen Nachpotentiale. In ihrer Theorie ist das langsame Nachpotential, wie bereits beschrieben, durch einen Anstieg der K^+ -Ionen-Konzentration in einem Zwischenkompartiment zu erklären, die zeitweilige Erhöhung der K^+ -Aussenkonzentration bedingt einen Abfall des Membranpotentials.

Es ergibt sich die Frage, ob eine der Wirkungen des Strychnins nicht darin liegen könnte, dass es - etwa durch spezifische Membranveränderungen - zu einer Verzögerung des K^+ -Abflusses während und im Anschluss an die Erregung kommt, die ihrerseits zu einer weiteren Erhöhung der Erregbarkeit durch die damit verknüpfte Abnahme des Membranpotentials

führt. Wenngleich diese Inaktivationen mit nachfolgenden langsamen Nachpotentialen in den vorliegenden Untersuchungen nur nach Strychningaben zu beobachten waren, aber niemals im Normalpräparat nach vergleichbaren Thalamusreizen, scheint dennoch keine generelle Änderung der Repolarisationsfähigkeit zu bestehen. Spontane Spikes zeigen auch im Strychninkrampf normale Repolarisationen, es können diese Vorgänge auch nicht bei künstlicher Depolarisation durch einen Auswärtsstrom hervorgerufen werden, sondern nur durch orthodrome Aktivierungen mit bevorzugtem augmenting-Charakter. Auch im Motoneuron der Kröte beobachtete KUNO (1957) langdauernde Depolarisationen nur nach orthodromer, niemals nach antidromer Reizung. Diese Befunde würden vermuten lassen, dass Strychnin eine selektive Synapsenwirkung ausübt. Es sei aber daran erinnert, dass es auch an erregbaren Substraten ohne Zwischenschaltung von Synapsen Erregbarkeitsänderungen bewirkt, so an der Nerven- und Muskelfaser (MARUHASHI und Mitarb., 1956, ALVING, 1961). Ferner zeigen licht- und elektronenoptische Untersuchungen Veränderungen auch im Soma und an den Dendriten von Nervenzellen nach Strychningabe (YATES und YATES, 1964).

POLLEN und AJMONE-MARSAN (1965) äusserten die Hypothese, Strychnin bewirke die Umwandlung der chemischen Aktion einer hemmenden Synapse in eine erregende. In ihren Versuchen nahm die Amplitude hyperpolarisierender Potentiale nach antidromer Reizung ab und es waren durch Thalamusreize ebenfalls Inaktivationsprozesse auszulösen. Ihre Annahme basiert darauf, dass sie die den Inaktivationsprozessen nachfolgenden langsamen Nachpotentiale als EPSPs ansehen (S. 3347, ihre Abb. 3 E), da sie Zeitverläufe zeigen, die denen der scheinbar umgewandelten IPSPs vergleichbar sein könnten. Es dürfte sich aber hierbei um echte Nachpotentiale und nicht um synaptische Potentiale handeln, da sie niemals wie EPSPs auch isoliert auftraten und ihre Amplituden in den vorliegenden Untersuchungen eine deutliche Abhängigkeit von der Zahl der vorangegangenen Zellentladungen zeigten.

Es sei ferner noch vermerkt, dass es nicht gelang, zwei Klassen von Zellen zu unterscheiden, die während der Strychninwelle de- oder hyperpolarisiert sind (LI und CHOU, 1960). Sie glaubten, gerade durch dieses unterschiedliche Verhalten von Zellen in ihrem Untersuchungsmaterial einen Nachweis für Rindenzellen und deren hemmende Interneuronen zu sehen. Die letzteren wären jene Zellen, die während der Strychninwelle im ECG depolarisiert wären. Vielmehr bedingen lediglich Schwankungen des Membranpotentials, dass jeweils abhängig vom augenblicklichen Membranpotential eine De- oder eine Hyperpolarisation während der Strychnin-

welle im ECG stärker ausgeprägt ist. Auch zeigen eigene Untersuchungen durch Doppelreizungen des Thalamus, in denen der zweite Reiz während der Inaktivationsphase appliziert wurde, dass diese Reize keine Folge von EPSP und IPSP auslösen. Der 2. Reiz führt nämlich zu keinem vorzeitigen Abbruch der Depolarisation, wie es an Kröten-Motoneuren zu beobachten ist (WASHIZU, 1959) sondern eine weitere Depolarisation wird ausgelöst. Am Dehnungsrezeptor des Krebses konnten WASHIZU und Mitarb. (1961) durch Reizung des inhibitorischen Nerven ferner zeigen, dass während der durch Strychnin ausgelösten langanhaltenden Inaktivierung die Funktion der hemmenden Synapsen nicht blockiert war, sondern ihre Reizung zu einer sofortigen Repolarisation führte.

Über die Natur der hyperpolarisierenden Potentiale nach Thalamusreizungen kann daher festgestellt werden:

- 1) Isolierte IPSP ohne vorangehende Depolarisation konnten nach keiner Reizung der untersuchten afferenten Systeme in Rindenneuren registriert werden.
- 2) Eine Amplitudenabhängigkeit der hyperpolarisierenden Potentiale von der Grösse des Membranpotentials, wie sie vom Motoneuron bekannt ist, kann auch in 70% der untersuchten Zellen beobachtet werden. Allerdings zeigen Nachpotentiale bezüglich ihrer Amplituden die gleiche Abhängigkeit von der Höhe des Membranpotentials, auch eine Potentialumkehr bei starker Polarisation wäre möglich (ECCLES, 1957).
- 3) Hemmende Interneuren, die gerade während der Hemmungsphase der hier beschriebenen Rindenzellen hochfrequent entladen, konnten nicht gefunden werden.
- 4) Strychnin bewirkt keine Amplitudenreduktion der hyperpolarisierenden Potentiale.
- 5) Daneben konnten aber in 30% der Zellen hyperpolarisierende Potentiale beobachtet werden, die entgegengesetzt auf die Veränderungen des Membranpotentials reagieren.

(Zunahme der Amplitude bei erhöhter Membranpolarisation). Diese Beobachtungen deuten auch auf die Beteiligung einer praesynaptischen Hemmung hin. Während mit dieser der Zeitverlauf der hyperpolarisierenden Potentiale übereinstimmt, spräche gegen eine praesynaptische Hemmung die zu beobachtende postsynaptische Hyperpolarisation.

- 6) Der Abbruch eines jeden depolarisierenden Druckes, wie er durch künstliche Zellreizung simuliert werden kann, wird von einer Hyperpolarisation gefolgt. Inwieweit ferner Nachpotentialprozesse zu Hyperpolarisationen beitragen, kann noch nicht übersehen werden.

c) Membranpolarisationen nach Reticularisreizen

Wie berichtet, zeigen die Hemmungserscheinungen nach Thalamusreizungen und nach Reticularisreizungen deutliche Unterschiede. Diese liegen in der Latenz bis zur maximalen Hyperpolarisation (3 - 20 msec bzw. 200 msec), ferner darin, dass während der Membranpolarisation bei Reticularisreizung isolierte hyperpolarisierende Potentiale nicht zu beobachten sind.

Bereitet es bereits erhebliche Schwierigkeiten, die Entstehung der hyperpolarisierenden Potentiale festzustellen, so dürften diese umso grösser sein, wenn es gilt, Polarisationszunahmen nach Reticularisreizungen zu erklären, bei denen derartige hyperpolarisierende Potentiale in den Ableitungen nicht zu erkennen sind. Vielmehr haben die den Reizeinbrüchen folgenden Potentialschwankungen bisweilen einen depolarisierenden Verlauf. Derartige Polarisationszunahmen nach frequenter Reizung, bisweilen ebenfalls von Miniaturdepolarisationen begleitet, waren bisher nur sehr vereinzelt beobachtet worden: An Ganglienzellen des Hummer (TERZUOLO und ABULLOCK, 1958) und von Schnecken

(TAUC und GERSCHENFELD, 1962). Am Motoneuron wurden ähnliche Hemmungsvorgänge nach frequenter Reizung des Kleinhirns (TERZUOLO, 1959) und der Formatio reticularis beobachtet (LLINAS und TERZUOLO, 1964, LLINAS und TERZUOLO, 1965).

Wie bereits früher mitgeteilte Befunde zeigten, kommt es während der Polarisierung bei Reticularisreizung zu einer Amplitudenabnahme von EPSPs nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes (KLEE und Mitarb., 1964), ferner zu einer Abnahme der Abfallszeitkonstanten und zu einer Widerstandsabnahme, messbar an der Amplitudenabnahme von künstlichen Membrandepolarisationen (KLEE, 1965). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die zu beobachtende Polarisierung durch aktive synaptische Prozesse ausgelöst wird, nicht allein durch eine Blockade des erregenden Zustroms. Die wegen der bevorzugten Blockierung der recruiting Antworten und der langen Latenzen geäußerte Vermutung, dass es sich um eine an den Dendriten lokalisierte Hemmung handelt (KLEE, und OFFENLOCH, 1964 b), wurde jetzt auch von LLINAS und TERZUOLO (1965) für gleichartige Hemmungserscheinungen an Flexor-Motoneuren angenommen. Während häufig Hyperpolarisationen nach Thalamusreizungen (Abb. 7) durch ihre kurze Latenz und absolute Hemmung für einen 2. Reiz und durch ihren steilen Beginn auf somanahe Entstehung hinweisen, könnten die bei Reticularisreizung auftretenden Polarisierungen somafern an den Dendriten entstehen. Somit ständen axo-somatische und axo-dendritische Hemmungsvorgänge den bereits beschriebenen Erregungsvorgängen mit vergleichbarer Synapsenlokalisation gegenüber, abweichend von den Vorstellungen von ECCLES (1964), der den hemmenden Synapsen eine sinnvolle Lokalisation nur am Soma in der Nähe des Spikegenerators einräumt. Dagegen hätten Hemmungen an den Dendriten die Möglichkeit, dem dort einströmenden erregen-

den synaptischen Zustrom entgegenzuwirken und durch langsamere und gleitende Veränderungen des Membranpotentials die spontane Entladungsrate zu beeinflussen, wie es bereits theoretisch von RALL (1962) gefordert wurde.

Die Abb. 10, D, zeigt wie bei ausgelösten Reizantworten die zwischen diesen Reaktionen einsetzende Spontanaktivität durch die Reticularisreizung fast vollständig unterdrückt wird. Würde man etwas überspitzt der Spontanaktivität informationstheoretisch nur den Wert eines Rauschens zuerkennen, so würde durch diese Polarisations-effekte der Reticularisreizung der Signal/Rausch Abstand zunehmen, wie es auch bei extrazellulären Ableitungen an freibeweglichen Tieren EVARTS (1960) beobachtete. Das bedeutet, es verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass die einen Informationswert besitzenden einkommenden Spikesignale von 'zufälligen' spontanen Spikes überdeckt werden.

b) Beziehungen zwischen PSP und EEG-Potentialen

Nach den vorliegenden Untersuchungen und Registrierungen dürfte ersichtlich sein, dass zwischen der Tätigkeit der Einzelzellen und den EEG-Potentialen Beziehungen bestehen. Diese bestehen aber nicht, wie früher vermutet, zwischen EEG-Potentialen und den Zellentladungen sondern zwischen EEG- und postsynaptischen Potentialen, also erregenden und hemmenden Potentialen und Nachpotentialen. Diese Zusammenhänge konnten durch intrazelluläre Ableitungen aus dem Ammonshorn (KANDEL und SPENCER, 1961), dem Thalamus (PURPURA und COHEN, 1962), der motorischen Rinde (LUX und KLEE, 1962, KLEE und LUX, 1962, LI, 1963) und der optischen Rinde (CREUTZFELDT und Mitarb., 1964) wahrscheinlich gemacht werden. Allerdings handelte es sich hier stets

nur um eine qualitative Analyse, bzw. um eine graphische Darstellung der Beziehungen zwischen den Amplituden der PSP und der EEG-Potentiale (LI, 1963).

Um den Zusammenhang zwischen den beiden Vorgängen auch quantitativ zu erfassen, wurden Kreuzkorrelationsanalysen bei der Signale vorgenommen (KLEE und Mitarb., 1965). Sie ergaben bei der Auswertung von spontanen Abläufen, wie auch nach augmenting- und recruiting-Reizserien und im Strychninkrampf einen hohen Korrelationskoeffizienten (max. bis 0,9). Das bedeutet, dass beide Vorgänge in ihrem zeitlichen Verlauf zwar nicht völlig übereinstimmen (Koeffizient: 1,0), auch nicht unabhängig voneinander ablaufen (Koeffizient: 0), sondern eine enge Beziehung zwischen ihnen besteht. Diese Verfahren gestatten es allerdings nicht, den einen Vorgang als die Ursache des zweiten zu identifizieren (also etwa die PSPs als den Generator der EEG-Potentiale), noch das Vorhandensein eines dritten Faktors auszuschliessen, der seinerseits beide Vorgänge beeinflussen und steuern könnte (SCHLITT, 1960).

Dass EEG-Potentiale in der Nähe der Zellkörper entstehen, könnten, zeigten bereits Untersuchungen von LI und Mitarb. (1956 a, b) in der sensomotorischen Hirnrinde und von GREEN und Mitarb. (1960) im Ammonshorn durch das Phänomen der Phasenumkehr einzelner Komponente der Potentiale. Andererseits konnten CLARE und BISHOP (1955) zeigen, dass die direkte Rindenantwort (DCR), eine negative Welle nach direkter Rindenreizung, die ihrerseits einen dem recruiting ähnlichen Prozess darstellt, nur in den oberen 0,5 mm der Rinde entsteht und nur sehr schwach und elektrotonisch mit Dekrement zu den in grösserer Tiefe gelegenen Zellkörpern weitergeleitet wird. Gerade diese Befunde waren es, die zu der Theorie führten, dass das EEG aus einer Summation graduerter Dendritenpotentiale entstehe. Die neueren Befunde (LUX und KLEE, 1962, LI, 1963, NACINIENTO und Mitarb., 1964), wie auch die hier vorgetragenen, machen eine Unterscheidung von 'Dendritenpotentialen' und postsynaptischen Potentialen unmöglich, wenn man die recruiting-

und augmenting-PSPs und die spontanen Depolarisationswellen als axo-dendritische ausgelöste PSPs betrachtet, deren Dauer mit den von CLARE und BISHOP (1955) beschriebenen Dendritenpotentialen übereinstimmen. Das Verhalten der Amplituden der recruiting-PSPs bei künstlicher Veränderung des Membranpotentials kann als Hinweis auf eine somaferne Erregung aufgefasst werden (CREUTZFELDT und LUX, 1963) oder auf Unterschiede in der subsynaptischen Membran (LUX, 1965).

Der hohe Korrelationskoeffizient tritt dann auf, wenn amplitudengrosse negative EEG-Wellen mit Membrandepolarisationen vergleichbarer Dauer synchron einsetzen, gefolgt von Hyperpolarisationen und positiven Nachwellen im EEG. Das entspricht den recruiting- und augmenting-Antworten, den spontanen Strychninwellen und gleichfalls spontanen negativen Spindelwellen und Nachwellen. Gerade sie deuten aber auf eine bevorzugte Erregung axo-dendritischer Synapsen und damit auf die enge Verknüpfung von EEG-Potentialen und Dendritenerregungen hin.

Durch eine einseitige Fixierung auf die PSPs als EEG-Generator wird allerdings die mögliche Beteiligung der umfangreichen praesynaptischen Elemente an diesen Potentialen völlig vernachlässigt. Das, obwohl es aus der Physiologie des Rückenmarks bekannt ist, dass die von der Austrittsstelle der Hinterwurzeln abzuleitende P-Welle wahrscheinlich durch die Depolarisation der praesynaptischen Fasern entsteht, bei gleichzeitiger Depolarisation von Interneuronen (ECCLES, 1964). Daher ist von JUNG (1963) die Beteiligung praesynaptischer Potentiale an der Entstehung von EEG-Potentialen diskutiert worden.

Wären allein summierte PSPs die Quelle der EEG-Potentiale, wäre zu erwarten, dass stets eine Zunahme der Erregung von Einzelzellen, also eine Amplitudenzunahme der Depolarisationswellen, synchron mit der Amplitudenzunahme von EEG-Potentialen verläuft. Dieses Verhalten ist tatsächlich während

der recruiting- und augmenting-Antwort zu beobachten, den Amplitudenschwankungen der PSPs während der Reizserie entsprechen solche der negativen EEG-Potentiale (Abb. 4 a).

Dagegen können während des Strychninkrampfes Phasen beobachtet werden, in denen eine Dissoziation der beiden Vorgänge eintritt; diese Dissoziation betrifft die Refraktärphasen beider Signale. Bei stärkerer Nembutalnarkose und beim Auftreten von Inaktivationsprozessen kann die Refraktärphase der ECG-Potentiale bedeutend länger sein als die der postsynaptischen Membranen. Andererseits kann durch eine Reduzierung oder durch Fortfall der Narkosemittel die Dauer der Refraktärphasen erheblich verkürzt werden, wobei dann häufig die Refraktärphase der Membranen länger ist als die im ECG ersichtliche. Diese Befunde deuten ebenfalls darauf hin, dass neben den Zellmembranen noch andere Strukturen als Potentialquellen für das EEG in Betracht gezogen werden müssen, die eine andere Empfindlichkeit gegenüber den Narkosemitteln und Strychnin besitzen als die Membranen der punktierten Zellen - oder an der Erregung mitbeteiligte Interneuronen.

Dagegen konnten Einwände gegen die Theorie der EEG-Entstehung aus den PSPs, die auf der Annahme beruhten, dass beide Signale sehr unterschiedliche Zeitkonstanten aufweisen würden, durch Messungen widerlegt werden (KLEE und Mitarb., 1965). Die Abfallszeitkonstanten von synchron ablaufenden PSPs und ECG-Potentialen waren stets vergleichbar und lagen zwischen 7 und 116 msec, wobei bisweilen sogar die Abfallszeitkonstante der ECG-Potentiale geringfügig kleiner war (Zeitkonstante der EEG-Verstärker: 250 msec).

Somit bestehen enge Beziehungen zwischen langsamen Schwan-

kungen des Membranpotentials und synchronen EEG-Potentia-
len. Allerdings erscheint die Vorstellung, das EEG stelle
lediglich eine Summation postsynaptischer Potentiale dar,
der komplexen Struktur und der mannigfachen Phänomene des
EEG nicht ganz angemessen zu sein.

D. Zusammenfassung

- 1) Es werden die Befunde intrazellulärer Ableitungen aus
Nervenzellen in der motorischen Hirnrinde der Katze be-
schrieben. Während der Ableitungen wurden elektrische
Reizungen des spezifischen und der unspezifischen Tha-
lamuskern und der mesencephalen Formatio reticularis
durchgeführt, ferner Strychninkrämpfe durch lokale Appli-
kation ausgelöst.
- 2) Das Membranpotential der Rindenzellen beträgt -40 bis
 -65 mV, das Aktionspotential 50 bis 90 mV, die Dauer
des Aktionspotentials $0,6 - 1,2$ msec und die Zeitkonstan-
te der postsynaptischen Membran $6,5 \pm 1,1$ msec.
- 3) Dem Aktionspotential folgt nach überschüssender Repo-
larisation eine depolarisierende Nachwelle. Sie zeigt
eine Abhängigkeit von der Grösse der Membranpolarisation
und vom Spikeintervall, stellt aber keine AoN-Reaktion
dar. Ihre alleinige Genese durch verzögerte Repolarisa-
tionen des Dendriten wird bezweifelt.
- 4) Excitatorische postsynaptische Potentiale, die durch Ein-
zel- und Doppelreizungen im spezifischen und in den un-

spezifischen Thalamuskernen und in der Formatio reticularis ausgelöst werden, zeigen deutliche Unterschiede. Diese 3 Arten von EPSPs unterscheiden sich durch ihre Latenzen, ihre Anstiegssteilheiten und Gipfellatenzen und ihre Abfallszeitkonstanten. Diese Differenzen werden durch verschiedene Lokalisation der erregten Synapsen am Soma oder an den Dendriten der untersuchten Zellen erklärt. Die Möglichkeit einer elektrischen Übertragung nach Reticularisreizung wird diskutiert.

- 5) Nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes werden die hierdurch ausgelösten Depolarisationswellen von hyperpolarisierenden Potentialen gefolgt. Obwohl abweichend vom zeitlichen Verlauf der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale der Motoneuren, zeigen auch die Amplituden dieser Potentiale in 70% der Fälle eine Abhängigkeit von der Grösse des Membranpotentials. Eine Umkehr der Potentiale konnte auch bei künstlicher Hyperpolarisation der Membran nicht beobachtet werden. Allerdings finden sich auch Abweichungen, bei denen nach künstlicher Verstärkung der Membranpolarisation die Amplitude der hyperpolarisierenden Potentiale zunimmt. Daher ist eine Beteiligung praesynaptischer Hemmungsmechanismen, die den Zustrom von Erregungen blockieren, an der Auslösung der hyperpolarisierenden Potentiale wahrscheinlich, ebenso die von hyperpolarisierenden Nachpotentialen, deren Amplitude ebenfalls von der Höhe des Membranpotentials abhängig ist.
- 6) Während des Strychninkrampfes treten, synchron mit den Strychninwellen im ECG, De- und Hyperpolarisationen der Zellen auf. Die Amplituden dieser Hyperpolarisationen gleichen denen der hyperpolarisierenden Potentiale an

nicht durch Strychnin vergifteten Nervenzellen. Daher dürfte die Aktion des Strychnins an Rindenzellen von der an Motoneuren verschieden sein. Eine Zunahme der Erregbarkeit prae- und postsynaptischer Elemente und Änderungen der K^+ Ionen Permeabilität der Zellmembran werden diskutiert.

- 7) Während frequenter 100 - 300 c/sec-Reizung der Formatio reticularis nimmt nach 100 - 200 msec die Membranpolarisation zu. Die gleichzeitige Amplitudenabnahme von EPSP und künstlichen Membrandepolarisationen deutet auf eine Widerstandsabnahme der Membran und damit auf einen synaptischen hemmenden Prozess hin. Eine Hemmung durch axo-dendritische Synapsen wird diskutiert.
- 8) Zwischen EEG-Potentialen und langsamen Veränderungen des Membranpotentials von Rindenzellen bestehen enge Beziehungen. Häufig geht der Veränderung der einen Grösse die der anderen parallel. Bei Doppelreizen im Strychninkrampf lässt sich allerdings zeigen, dass in den an der Genese der EEG-Potentiale mitbeteiligten Strukturen andere Refraktärphasen bestehen können, als sie zur gleichen Zeit an den Zellmembranen zu beobachten sind. Eine Erklärung der EEG-Entstehung allein aus einer Summation von postsynaptischen Potentialen ohne Berücksichtigung praesynaptischer Elemente und möglicher Eigenschaften der apikalen Dendriten erscheint daher nicht möglich.

Literaturverzeichnis

- ADRIAN, E.D. and
B.H.C. MATTHEWS
The interpretation of potential waves in the cortex
J.Physiol. (Lond.), 81, 440-471 (1934)
- ALBE-FESSARD, D. et
P. BUSER
Explorations de certaines activités du cortex moteur du chat par microélectrodes: dérivations endosomatiques
J.Physiol. (Paris), 45, 14-16 (1953)
- ALVING, B.O.
The action of strychnin at cholinergic junctions
Arch.int.pharmacodyn., 131, 123-150 (1961)
- ANDERSEN, P.
Diskussionsbemerkung
In: Thalamic Integration of Sensory and Motor Activities, ed. by D.P. Purpura and M.D. Yahr. New York, Columbia Univ.Press. (Im Druck)
- ANDERSEN, P., J.C. ECCLES
and Y. LÖYNING
Recurrent inhibition in the hippocampus with identification of the inhibitory cell and its synapses
Nature, 198, 541-542 (1963)
- ANDERSEN, P., J.C. ECCLES,
Y. LÖYNING and P.E.VOORHOEVE
Strychnine-resistant central inhibition
Nature, 200, 843-845 (1963)
- ANDERSEN, P., J.C. ECCLES,
T. OSHIMA and R.F.SCHMIDT
Mechanisms of synaptic transmission in the cuneate nucleus
J.Neurophysiol., 27, 1096-1116 (1964)
- ARAKI, T., M. ITO and
T. OSHIMA
Potential changes produced by application of current steps in motoneurons
Nature, 191, 1104-1105 (1961)
- ARAKI, T., T. OTANI and
T. FURUKAWA
The electrical activities of single motoneurons in toad's spinal cord, recorded with intracellular electrodes
Jap.J.Physiol., 3, 254-267 (1953)

- BERGER, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen
I. Mitteilung. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 87, 527-570 (1929)
- BISHOP, G.H. and M.C. CLARE Facilitation and recruitment in dendrites
Electroenceph.clin.Neurophysiol., 2, 486-489 (1955)
- BLACKMAN, J.G., B.L. GINSBURG and C. RAY Synaptic transmission on the sympathetic ganglion of the frog
J.Physiol. (Lond.), 167, 355-373 (1963)
- BREMER, F. Considérations sur l'origine et la nature des "ondes" cérébrales
Electroencephal.clin.Neurophysiol., 1, 177-193 (1949)
- BROCK, L.G., J.S. COOMBS and J.C. ECCLES The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode
J.Physiol. (Lond.), 117, 431-460 (1952)
- BROCK, L.G., J.S. COOMBS and J.C. ECCLES Intracellular recording from antidromically activated motoneurons
J.Physiol. (Lond.), 122, 429-461 (1953)
- BROOKHART, J M., G. MORUZZI and R.S. SNIDER Origin of cerebellar waves
J. Neurophysiol., 14, 181-190 (1951)
- BÜLBRING, E., M. HOLMAN and H. LÜLLMANN Effects of calcium deficiency on striated muscle of the frog
J.Physiol. (Lond.), 133, 101-117 (1956)
- CAJAL, S., Y. RAMON Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés
Paris: Maloine (1911)
Madrid: Con.Sup.Investig.Cientif. (1955)
- CASPERS, H. Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung an der Hirnrinde
Pflügers Arch. ges. Physiol., 269, 157-181 (1959)

- CHANG, H.-T. Cortical and spinal neurons. Cortical neurons with particular reference to the apical dendrites
In: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. 17, 189-202, 1952. Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, L.I., New York
- CLARE, M. H. and G.H. BISHOP Action of strychnine on recruiting responses of dendrites of cat cortex
J. Neurophysiol., 20, 255-274 (1957)
- COOMBS, J.S., J.C. ECCLES and P. FATT The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane produce in inhibitory post-synaptic potential
J. Physiol., 130, 326-373 (1955)
- CRAWFORD, J.M., D.R. CURTIS, P.E. VOORHOEVE and V.J. WILSON Strychnine and cortical inhibition
Nature, 200, 845-846 (1963)
- CREUTZFELDT, O.D. und H.D. LUX Zur Unterscheidung von 'spezifischen' und 'unspezifischen' Synapsen an corticalen Nervenzellen
Naturwissenschaften, 51, 89-90 (1964)
- CREUTZFELDT, O.D., J.M. FUSTER, D. LUX und A. NACIMIENTO Experimenteller Nachweis von Beziehungen zwischen EEG-Wellen und Aktivität corticaler Nervenzellen
Naturwiss., 51, 166-167 (1964)
- CREUTZFELDT, O.D., D. LUX und A.C. NACIMIENTO Intracelluläre Reizung corticaler Nervenzellen
Pflügers Arch. ges. Physiol., 281, 152-169 (1964)
- CURTIS, D.R. The depression of spinal inhibition by electrophoretically administered strychnine
Int. J. Neuropharmacol., 1, 239-250 (1962)
- CURTIS, D.R., J.C. ECCLES and A. LUNDBERG Intracellular recording from cells in Clarkes column
Acta physiol. scand., 43, 303-314 (1958)
- DALE, H.H. Pharmacology and nerve endings
Proc. roy. Soc. Med. 28, 319-332 (1935)

- DENNERY, J.M. and
C.M. COMBS
Diencephalic projections to the
sigmoid gyri in the cat
Exp.Neurol., 3, 127-140 (1961)
- ECCLES, J.C.
Interpretation of action poten-
tials evoked in the cerebral cortex
Electroenceph., clin.Neurophysiol.,
3, 449-464 (1951)
- ECCLES, J.C.
The physiology of Nerve Cells
Baltimore; Johns Hopkins-Press 1957
- ECCLES, J.C.
The Physiology of Synapses
Berlin: Springer Verlag 1964
- ECCLES, J.C., R.M.ECCLES,
A. IGGO and A.LUNDBERG
Electrophysiological investigations
on Renshaw cells
J.Physiol., (Lond.), 159, 461-478
(1961)
- ECCLES, J.C., P. FATT
and K. KOKETSU
Cholinergic and inhibitory synapses
in a pathway from motor-axon colla-
terals to motoneurons
J.Physiol., (Lond.), 216, 524-562
(1954)
- ECCLES, R.M.
Intracellular potentials recorded
from a mammalian sympathetic ganglion
J.Physiol (Lond.), 130, 572-584 (1955)
- EDWARDS, C. and
D. OTTOSON
The site of impulse initiation in a
nerve cell of an crustacean stretch
receptor
J.Physiol (Lond.), 143, 138-148
(1958)
- EVARTS, E.V.
Effects of sleep and waking on
spontaneous and evoked discharge
of single units in visual cortex
Fed.Proc., 19, 828-837 (1960)
- EYZAGUIRRE, C. and
S.W. KUFFLER
Further study of soma, dendrite and
axon excitation in single neurons
J.Gen.Physiol., 39, 121-153 (1955)
- FATT, P.
Electric potentials occurring around
a neurone during its antidromic
activation
J.Neurophysiol., 20, 27-60 (1957)
- FRANK, K. and
M.G.F. FUORTES
Presynaptic and postsynaptic inhibi-
tion of monosynaptic reflexes
Fed.Proc., 16, 39-40 (1957)

- FRANKENHAEUSER, B. and
A.L. HODGKIN The after-effects of impulses in
the giant nerve fibres of *Loligo*
J. Physiol. (Lond.), 131, 341-376
(1956)
- FREYGANG, W.H.,
D.A. GOLDSTEIN and
D.C. HELLAM The after-potential that follows
trains of impulses in frog muscle
fibers
J.Gen.Physiol., 47, 929-952 (1964)
- FUORTES, M.G.F. and
G. NELSON Strychnine: Its action on spinal
motoneurons of cats
Science, 140, 806-808 (1963)
- FURSHPAN, E.J. "Electrical transmission" at an
excitatory synapse in a vertebrate
brain
Science, 144, 878-880 (1964)
- FURSHPAN, E.J. and
T. FURUKAWA Intracellular and extracellular
responses of the several regions
of the Mauthner cell of the gold-
fish
J. Neurophysiol., 25, 732-771 (1962)
- GRAMPP, W. Multiple spike discharges of the
slowly adapting neurone of the
isolated crustacean stretch recep-
tor organ
Acta physiol. scand., 59. Suppl.
no. 213, 54-55 (1963)
- GRANIT, R., D.KERNELL
and R.S. SMITH Delayed depolarization and the repe-
titive response to intracellular
stimulation of mammalian motoneu-
rones
J.Physiol. (Lond.), 168, 890-910
(1963)
- GRAY, E.G. Ultra-structure of synapses of the
cerebral cortex and of certain spe-
cialisations of neuroglial membranes
In: Electron microscope in Anatomy,
54 - 73, Ed. Boyd et al. London:
Edward Arnold (1961)
- GREEN, J.D.,
D.S. MAXWEL,
W.J. SCHINDLER and
C. STUMPF Rabbits EEG "Theta"-rhythm: Its a ana-
tomical source and relation to acti-
vity in single neurons
J. Neurophysiol., 23, 403-420 (1960)

- GRÜSSER, O.J. und
M. BRAVO-REY
Postsynaptische Erregung und
Hemmung
Pflügers Arch.ges.Physiol.
Bd. 279 (Frühjahrstagung 1964)
R 19-20 (1964)
- HASSLER, R.
Über die afferenten Bahnen und
Thalamuskern des motorischen
Systems des Grosshirns
Arch.Psychiat.Nervenkr., 192,
759-818 (1949)
- HASSLER, R.
Contribution morphologique a la
physiologie des lobus frontaux
Compt.rend.I. Congr.Mond. Psychiatr.
Paris, 1950, III, 118-128
- ITO, M. and
T. OSHIMA
Temporal Summation of after-hyper-
polarization following a motoneu-
rone spike
Nature, 195, 910-911 (1962)
- JUNG, R.
Neuropharmakologie:
Zentrale Wirkungsmechanismen chemi-
scher Substanzen und ihre neurophy-
siologischen Grundlagen
Klin. Wschr., 24, 1153-1167 (1958)
- JUNG, R.
Hirnpotentialwellen, Neuronentla-
dungen und Gleichspannungssphäno-
mene
In: Jenenser EEG-Symposium, 30 Jah-
re Elektroenzephalographie 54-81,
(1963) Berlin; Verlag Volk und
Gesundheit
- KANDEL, E.R. and
W.A. SPENCER
Excitation and inhibition of single
pyramidal cells during hippocampal
seizure
Exp.Neurol., 4, 162-179 (1961)
- KANDEL, E.R.,
W.A. SPENCER and
F.J. BRINLEY jr.
Electrophysiology of hippocampal
neurons. I. Sequential invasion
and synaptic organization
J. Neurophysiol., 24, 225-242 (1961)
- KERNELL, D.
The delayed depolarization in cat
and rat motoneurons
In: Progress in Brain Research,
Vol. 12, Physiology of the Spinal
Neurons, edited by J.C. Eccles and
J.P. Schädé, Elsevier Amsterdam,
42-55 (1964)

KLEE, M.R.

Different effects on the membrane potential of motor cortex units after thalamic and reticular stimulation

In: Thalamic Integration of Sensory and Motor Activities, ed. by D.P. Purpura and M.D. Yahr

Verlag Columbia University Press., New York 287-322 (1966)

KLEE, M.R.

Investigation into the action of strychnine on hyperpolarizing post-synaptic potentials in motor cortex units of the cat

Meeting of the Swiss, Austrian and German EEG Societies, Zürich, March 1963, Electroencephal. clin. Neurophysiol. 20, 99 (1966)

KLEE, M.R. und
H.D. LUX

Intrazelluläre Untersuchungen über den Einfluss hemmender Potentiale im motorischen Cortex

II. Die Wirkung elektrischer Reizung des Nucleus caudatus
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 203, 667-689 (1962)

KLEE, M.R., H.D. LUX
und K. OFFENLOCH

Veränderungen der Membranpolarisation und der Erregbarkeit von Zellen der motorischen Rinde während hochfrequenter Reizung der Formatio reticularis

Arch. Psychiatr. Nervenkr. 205, 237-261 (1964)

KLEE, M.R. and
K. OFFENLOCH

Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex
Science, 143, 488-489 (1964 a)

KLEE, M.R. und
K. OFFENLOCH

Zur Beteiligung des Dendritensystems an der natürlichen und künstlichen Zellerregung und -hemmung
Pflügers Arch. ges. Physiol. Bd. 279 (Frühjahrstagung 1964) R 22, (1964 b)

KLEE, M.R.,
K. OFFENLOCH und
J. TIGGES

Cross-correlation analysis of electroencephalographic potentials and slow membrane transients
Science, 147, 519-521 (1965)

- KOLMODIN, G.M. and
C.R. SKOGLUND
Slow membrane potential changes
accompanying excitation and in-
hibition in spinal moto- and in-
terneurons in the cat during
natural activation
Acta physiol.scand., 44, 11-54
(1958)
- KORNMÜLLER, A.E.
Architektonische Lokalisation
bioelektrischer Erscheinungen
auf der Grosshirnrinde.
I. Mitteilung
J.Psych. u. Neurol., 44, 447-459
(1932)
- KORNMÜLLER, A.E.
Erregbarkeitssteuernde Elemente und
Systeme des Nervensystems
Fortsch.Neurol., 18, 437-467 (1950)
- KUBOTA, K. and
M. BROOKHART
Recurrent facilitation of frog
motoneurons
J.Neurophysiol., 26, 877-893 (1963)
- KUNO, M.
Effects of strychnin on the intra-
cellular potentials of spinal
motoneurons of the toad
Jap.J.Physiol., 7, 42-50 (1957)
- KURIYAMA, H.
Effect of calcium and magnesium
on neuromuscular transmission in
the hypogastric nerv-vas deferens
preparation of the guinea-pig
J.Physiol. (Lond.), 175, 211-230
(1964)
- LI, C.-L.
Cortical intracellular synaptic
potentials in response to thala-
mic stimulation
J.Cell.comp.Physiol., 58, 153-167
(1963)
- LI, C.-L. and S.N. CHOU
Inhibitory interneurons in the
neocortex
In: 'Inhibition in the nervous
system and Gamma-amino-butyric
acid', S. 34-39, New York:
Pergamon Press, 1960
- Li, C.-L., Ch. CULLEN
and H.H. JASPER
Laminar microelectrode studies of
specific somatosensory cortical
potentials
J. Neurophysiol., 19, 111-130 (1956)

- LI, C.I., C. CULLEN and
H.H. JASPER
Laminar microelectrode analysis
of cortical unspecific recruiting
responses and spontaneous rhythms
J. Neurophysiol., 19, 131-143 (1956)
- LING, G. and
R.W. GERARD
The normal membrane potential of
frog sartorius fibres
J. cell. comp. Physiol., 34,
383-396 (1949)
- LLINAS, R. and
C.A. TERZUOLO
Mechanisms of supraspinal actions
upon spinal cord activities. Re-
ticular inhibitory mechanisms on
alpha-extensor motoneurons
J. Neurophysiol., 27, 579-591
(1964)
- LLINAS, R. and
C.A. TERZUOLO
Mechanisms of supraspinal actions
upon spinal cord activities.
Reticular inhibitory mechanisms
upon flexor motoneurons
J. Neurophysiol., 28, 413-422 (1965)
- LORENTE de NO, R.
Cerebral cortex: Architecture, in-
tracortical connections, motor
projections
In: Physiology of the Nervous
System (Ed. J.F. Fulton) Oxford
Univ. Press: New York, 1949
- LUX, H.D.
Diskussionsbemerkung
In: Thalamic Integration of Senso-
ry and Motor Activities, ed. by
D.P. PURPURA and M.D. YAHR.
New York, Columbia Univ. Press.
(Im Druck)
- LUX, H.D. und
M.R. KLEE
Intrazelluläre Untersuchungen über
den Einfluss hemmender Potentiale
im motorischen Cortex.
I. Die Wirkung elektrischer Reizung
unspezifischer Thalamuskern
Arch. Psychiatr. Nervenkr., 203,
648-666 (1962)
- MACHNE, X., E. FADIGA and
J.M. BROOKHART
Antidromic and synaptic activation
of frog motor neurons
J. Neurophysiol., 22, 483-503 (1959)
- MAGNI, F. and
W.D. WILLIS
Cortical control of brain stem re-
ticular neurons
Arch.ital.Biol., 102, 418-433 (1964)

- MARUHASHI, J., T. OTANI,
H. TAKAHASHI and
M. YAMADA On the effects of strychnine
upon the myelinated nerve
fibres of toads
Jap.J.Physiol., 6, 175-189
(1956)
- MORISON, R.S. and
E.W. DEMPSEY A study of thalamo-cortical
relations
Amer.J.Physiol., 135, 281-292
(1942)
- MORUZZI, G. and
H.W. MAGOUN Brain stem reticular formation
and activation of the EEG
Electroenceph. clin. Neurophysiol.
1, 455-473 (1949)
- NACIMIENTO, A.C.,
H.D. LUX und
O.D. CREUTZFELDT Postsynaptische Potentiale von
Nervenzellen des motorischen Cor-
tex nach elektrischer Reizung
spezifischer und unspezifischer
Thalamuskern
Pflügers Arch.ges.Physiol., 281,
152-169 (1964)
- NELSON, P.G. and
S.D. ERULKAR Synaptic mechanisms of excitation
and inhibition in the central
auditory pathway
J. Neurophysiol., 26, 908-923 (1963)
- NELSON, P.G. and
K. FRANK Orthodromically produced changes
in motoneuronal extracellular fields
J. Neurophysiol., 27, 928-941 (1964)
- NISHI, S. and
K. KOKETSU Electrical properties and activi-
ties of single sympathetic neurons
in frog
J. Cell. comp. Physiol., 55,
15-30 (1960)
- PHILLIPS, C.G. Intracellular records from Betz
cells in the cat
Quart.J.exp.Physiol., 41, 58-69
(1956)
- PHILLIPS, C.G. Actions of antidromic pyramidal
volleys on single Betz cells in
the cat
Quart.J.exp.Physiol. 44, 1-25
(1959)
- PHILLIPS, C.C. Some properties of pyramidal neu-
rones of the motor cortex
In: A Ciba foundation symposium on
the nature of sleep, 4-24, London:
Churchill, 1961

- POLLEN, D.A. and
C. AJMONE MARSAN
Cortical inhibitory postsynaptic potentials and strychninization
J. Neurophysiol., 28, 342-358 (1965)
- PURPURA, D.P.
Nature of electrocortical potentials and synaptic organisations in cerebral and cerebellar cortex
Int.Rev.Neurobiol., 1, 47-163 (1959)
- PURPURA, D.P. and
B. COHEN
Intracellular recording from thalamic neurons during recruiting responses
J.Neurophysiol., 25, 621-635 (1962)
- PURPURA, D.P. and
R.J. SHOFR
Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses.
I. Effects of injected hyperpolarizing currents on evoked membrane potential changes
J. Neurophysiol., 27, 117-132 (1964)
- RALL, W.
Membrane potential transients and membrane time constant of motoneurons
Exp. Neurol., 2, 503-532 (1960)
- RALL, W.
Theory of physiological properties of dendrites
Ann. N.Y. Acad. Sc., 96, 1071-1092 (1962)
- RALL, W.
Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations
In: Neural Theory and Modeling, 73-97. Stanford Univ. Press, 1964
- REINOSO-SUAREZ, F.
Topographischer Hirnatlas der Katze
Darmstadt: E. Merck AG, 1961
- RENSHAW, B., A. FORBES
and C. DRURY
Electrical activity recorded with microelektrodes from the hippocampus
Amer.J.Physiol., 123, 169-170 (1938)

- SCHEIBEL, M. and
A. SCHEIBEL
Organization in some specific and non-specific thalamic centers
In: Thalamic Integration of Sensory and Motor Activities
ed. by D.P. Purpura and M.D. Yahr.
New York, Columbia Univ. Press.
(Im Druck)
- SCHLITT, H.
Systemtheorie für regellose Vorgänge
Berlin: Springer Verlag, 1960
- SELBACH, H.
Das Kippschwingungsprinzip in der Analyse der vegetativen Selbststeuerung
Fortschr. Neurol., 17, 128-151
(1949)
- SPENCER, W.A. and
E.R. KANDEL
Electrophysiology of hippocampal neurons.
IV. Fast prepotentials
J. Neurophysiol., 24, 272-285
(1961)
- TAKAHASHI, K.
Slow and fast groups of pyramidal tract cells and their respective membrane properties
J. Neurophysiol., 28, 908-924
(1965)
- TASAKI, I., E.H. POLLY
and F. ORREGO
Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex
J. Neurophysiol., 17, 454-474 (1954)
- TAUC, L.
Site of origin and propagation of spike in the giant neuron of Aplysia
J. Gen. Physiol., 45, 1077-1097
(1962)
- TAUC, L. and
H.M. GERSCHENFELD
A cholinergic mechanism of inhibitory synaptic transmission in a molluscan nervous system
J. Neurophysiol., 25, 236-262
(1962)
- TAUC, L. and
E.R. KANDEL
An anomalous form of rectification in a molluscan central neurone
Nature, 202, 1339-1341 (1964)

- TERZUOLO, C.A. Cerebellar inhibitory and excitatory actions upon spinal extensor motoneurons
Arch.ital.Biol., 97, 316-339 (1959)
- TERZUOLO, C.A. and T.H. BULLOCK Acceleration and inhibition in crustacean ganglion cells
Arch.ital.Biol., 96, 117-134 (1958)
- TSUKAHARA, N., K.TOYAMA, K. KOSAKA and M.UDO 'Disfacilitation' of red nucleus neurones
Experientia. (Im Druck)
- WASHIZU, Y. The effect of TEA on the electrical activities of spinal motoneurons
Jap.J.Physiol., 9, 311-321 (1959)
- WASHIZU, Y., G.W.BONEWELL and C.A. TERZUOLO Effect of strychnine upon the electrical activity of an isolated nerve cell
Science, 133, 333-334 (1961)
- YATES, J.C. and R.D. YATES Some morphological effects of strychnine on the spinal cord: A light and electron microscopic study
Anat. Rec., 150, 279-292 (1964)

Lebenslauf

Am 23. Juni 1930 wurde ich als Sohn des Elektrotechnikers Robert Klee und seiner Ehefrau Martha, geb. Lehmann, in Giesensdorf, Kreis Beeskow, geboren.

Von 1936 - 1940 besuchte ich die Volksschule, von 1940 bis 1945 und 1946 - 1949 Oberschulen in Berlin. Hier legte ich 1949 die Reifeprüfung ab.

Von 1949 - 1951 arbeitete ich als Praktikant am Kreiskrankenhaus in Rüdersdorf bei Berlin. An der Freien Universität Berlin und an der Universität Hamburg studierte ich von 1951 bis 1960 Medizin. Ich legte die Ärztliche Vorprüfung im Juli 1955, die Ärztliche Prüfung im September 1960 an der Freien Universität Berlin ab.

Von 1960 - 1962 war ich als Stipendiat und Assistent am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Physiologische Abteilung, in Göttingen tätig, und bin seit 1962 als Assistent am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Neuroanatomische Abteilung, in Frankfurt a.M. beschäftigt.

